

**FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI**

ANNEE 1971

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Jacqueline ROSENSTEIN

Née le 23 mars 1943 à BUCAREST (Roumanie)

Ancienne Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

APPORT D'UNE NOUVELLE THERAPEUTIQUE ORIGINALE

(le FENSPIRIDE)

DANS LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES DYSPNEISANTES

Président : M. G. DECROIX, Professeur Agrégé

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI**

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Jacqueline ROSENSTEIN

Née le 23 mars 1943 à BUCAREST (Roumanie)

Ancienne Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

APPORT D'UNE NOUVELLE THERAPEUTIQUE ORIGINALE

(le FENSPIRIDE)

DANS LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES DYSPNEISANTES

Président : M. G. DECROIX, Professeur Agrégé

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



Je dédie cette thèse

A la mémoire de mon cher Père
dont le vif souvenir reste gravé
dans mon coeur, toute ma profonde
affection et ma reconnaissance pour
tout ce qu'il a fait pour moi.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A ma Mère,

à laquelle je dois tout,
ma profonde affection et toute
ma reconnaissance.

A mon Oncle, le Docteur Charles I. GARFIELD, New-York
Cardiologue,
en témoignage de ma profonde affection, toute
ma gratitude et mon admiration pour ses quali-
tés médicales et humaines.

A toute ma famille,

A mes amies, amis et camarades d'études,

A tous ceux qui me sont chers,

Tout mon attachement.

A Monsieur le Professeur G.DECROIX,
Maître de Conférences Agrégé,
L'HOSPITAL DES ENFANTS MALADES,

qui nous a inspiré ce travail et qui a
bien voulu me faire l'insigne honneur
d'accepter la présidence de cette thèse
accomplie dans son service.

En respectueux hommage, témoignage de notre
admiration et de notre reconnaissance pour
son précieux enseignement.

A Monsieur le Professeur J.LEFEBVRE,
Chef du Service d'Electro-radiologie de
l'Hôpital des ENFANTS MALADES,

qui nous a accueilli avec la plus grande
bienveillance et nous a fait bénéficier
de sa riche expérience.

En témoignage de notre profonde gratitude
et notre respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur H.FISCHGOLD,

qui nous a prodigué son enseignement à la
fois médical et humain.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre profonde admiration et de notre
respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur PAQUELIN,
Maître de Conférences Agrégé,
et
A Madame le Docteur PAQUELIN,

Qu'ils soient ici remerciés pour la bienveillance et la compréhension toujours témoignées.

Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre admiration et de notre reconnaissance pour l'enseignement médical et humain que nous avons reçu et qui nous a profondément marqué.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

Prof. DI MATEO

Prof. BARIETY

Prof. REDON

A mes Maîtres d'Externat,

Prof. DUPARC

Prof. FISCHGOLD

Prof. LEROUX-ROBERT

Prof. DECROIX

Prof. MINKOWSKI

Prof. LEFEBVRE

Aux enseignants et aux médecins,

toute ma reconnaissance pour l'enseignement
transmis.

APPORT D'UNE NOUVELLE THERAPEUTIQUE ORIGINALE
LE FENSPIRIDE
DANS LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES DYSPNEISANTES

P L A N

Introduction

1er CHAPITRE - STRUCTURE CHIMIQUE DU FENSPIRIDE

- 1) Structure
- 2) Synthèse
- 3) Propriétés physiques
- 4) Relation structure-activité

2e CHAPITRE - EXPERIMENTATION ANIMALE

- 1) Toxicité
 - a) Toxicité aigüe
 - b) Toxicité subchronique
 - c) Toxicité chronique
- 2) Propriétés pharmacologiques
 - a) Système bronchique et pulmonaire
 - . in vitro : trachée isolée
 - . in vivo :
 1. Etude de la résistance à l'insufflation pulmonaire
 2. Aerosols broncho-dilatateurs
 3. Action du FENSPIRIDE sur la mécanique ventilatoire et les gaz du sang
 - b) Propriétés anti-inflammatoires
 - c) Action anti-anaphylactique
 - d) Propriétés immuno-dépressives

3e CHAPITRE - EXPERIMENTATION CLINIQUE

Introduction

- 1) Protocole d'expérimentation clinique
 - a) Mode d'administration
 - b) Conditionnement
 - c) Posologie et durée
- 2) Répartition des malades soumis au traitement
 - a) En fonction du sexe
 - b) En fonction de l'âge
 - c) En fonction de l'affection
- 3) Les critères d'appréciation de l'effet thérapeutique du FENSPIRIDE
 - a) Critères d'activité
 - b) Critères de tolérance
- 4) Résumés des observations classées en fonction de l'affection
 - a) Asthme typique
 intriqué
 état de mal
 - b) Bronchites chroniques obstructives
 - . En poussée de surinfection
 - . En poussée d'insuffisance respiratoire sans CPC
 - . En poussée d'insuffisance respiratoire aigüe avec IVD
 - c) Insuffisance respiratoires mixtes :
 - . Séquelles de tuberculose
 - . Séquelles de chirurgie
 - . Séquelles de silico-tuberculose
 - d) Dilatation des bronches

4e CHAPITRE - INTERPRETATION DES RESULTATS OBTENUS

- 1) La tolérance
- 2) La toxicité

3) Résultats thérapeutiques

- a) Globaux
- b) Sur l'évolution des signes cliniques
- c) Résultats des contrôles fonctionnels
- d) Possibilités de substitution à la corticothérapie
- e) Résultats en fonction de l'affection traitée

Conclusion générale.

oOo

INTRODUCTION

L'asthme sous ses différentes manifestations cliniques, les broncho-pneumopathies subaiguës et chroniques, les manifestations dyspneisantes des affections respiratoires congestives, inflammatoires et allergiques, sont souvent difficilement contrôlées par les thérapeutiques actuelles, qui ne sont pas toujours démunies d'effets secondaires.

En particulier les plus actives d'entre elles, les corticoïdes, peuvent entraîner des accidents, surtout dans les traitements de longue durée.

Une nouvelle thérapeutique qui ne contient ni corticoïdes ni sympathomimétiques, ni xanthine, est une molécule originale de la famille des spirodécanes ; il s'agit du FENSPIRIDE, ou le chlorhydrate de phenethyl 9 oxa- 1 diaza - 3,8 spiro - 4,5 decanone 2, ou le 3612 S.

Ce corps présente une action anti-inflammatoire, en particulier sur la phase exsudative, réversible de l'inflammation et d'une action broncho-dilatatrice démontrée expérimentalement par l'étude de l'inhibition du broncho-spasme provoqué par l'histamine, la sérotonine, acétyl-choline, etc...

Il agit donc contre deux facteurs importants d'obstruction bronchique, qui sont le bronchospasme et l'oedème de la paroi bronchique. On note également que ce produit exerce une influence sur les gaz du sang en réduisant la teneur en CO₂ du sang artériel et du sang veineux pulmonaire.

Le "FENSPIRIDE" a déjà été expérimenté par voie orale. Sur les 530 premières observations analysées on constate 56 % de résultats excellents et bons ; 24 % de résultats utiles et 20 % de résultats nuls.

Selon l'affection causale on note :

- 88 % résultats positifs dans les insuffisances respiratoires chroniques,
- 86 % résultats positifs dans les broncho-pneumopathies chroniques,
- 80 % résultats positifs dans les bronchites et les épisodes inflammatoires aigus ou subaigus,
- 76 % résultats positifs dans l'asthme sous toutes ses formes.

Il faut souligner la possibilité de substitution totale ou partielle du FENSPIRIDE à une thérapeutique plus incisive non dénuée d'effets secondaires indésirables.

Chez 107 malades insuffisants respiratoires chroniques dont l'état nécessitait l'usage continu de corticoïdes, on a pu réaliser une substitution complète dans 42 % des cas, et partielle dans 24 % des cas.

La tolérance du produit sur le plan digestif et sur le plan général est excellente.

Il nous a paru donc intéressant d'étudier l'action du FENSPIRIDE dans une nouvelle présentation : la forme injectable expérimentale dans 46 cas.

Ces différents malades constituent un échantillonnage varié de la pathologie respiratoire :

- l'asthme dans toutes ses manifestations cliniques,
- bronchites chroniques obstructives en poussées,
- insuffisances respiratoires à prédominance restrictive d'étiologie variées,
- dilatation des bronches.

Dans quatre cas, après un traitement d'attaque par voie parentérale, nous avons entrepris un traitement d'entretien par la voie orale.

Nous allons étudier d'abord la structure chimique, puis l'expérimentation animale portant notamment sur la toxicité et les propriétés pharmacologiques.

Nous allons envisager après l'expérimentation clinique, la partie qui nous a le plus intéressé dans cette étude, et l'interprétation des résultats obtenus.

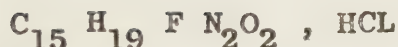
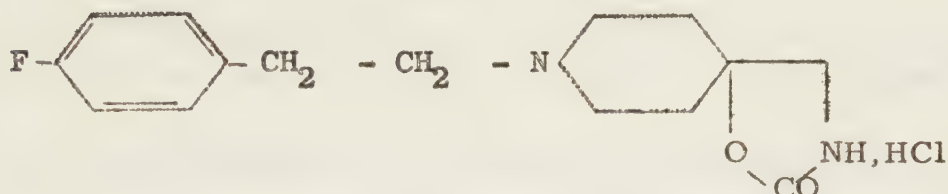
oOo

1er CHAPITRE

STRUCTURE CHIMIQUE DU FENSPIRIDE

1) STRUCTURE

FENSPIRIDE = Chlorhydrate de fluoro 4' phenethyl
8Oxa 1 diaza 3,8 spiro (4,5) decanone 2



La structure cyclique de la molécule de FENSPIRIDE se situe dans deux plans perpendiculaires en un point au niveau du carbone pivot.

Chacune de ses parties extrêmes est susceptible de rotation, ce qui permet de réaliser deux formes différentes. Cette souplesse semble, selon les auteurs, ne pas être étrangère à l'activité du corps.

2) SYNTHESE

Les dérivés substitués en position 8 de l'oxa 1 oxo 2 diaza 3,8 spiro (4,5) decanone sont obtenus selon deux méthodes : soit par cyclisation des aminométhyl 4 piperidines correspondants au moyen du carbonate d'éthyle ou par condensation des halogénures d'alcoyles sur l'oxa 1 Oxo2 diaza 3,8 spiro (4,5) decane.

3) PROPRIETES PHYSIQUES

Point de fusion : 246 - 243°

Poids moléculaire : 314

4) RELATION STRUCTURE-ACTIVITE

. La substitution sur l'azote en position 8 du dérivé phenethyle entraîne une forte activité sur le bronchospasme à l'histamine, à la sérotonine et à l'acétyl choline.

. L'activité analgésique est supérieure à celle du pyramidon pour le substitué en para par le F.
(Cette action s'accompagne d'une forte dépression du système nerveux central portant surtout sur le tonus et la force musculaire).

. Il faut noter une activité anti-inflammatoire.

. On a mis en évidence également une action adrénolytique correspondant aux dérivés dont le substituant sur l'azote est le phenethyle. Les baisses de P.A. ont été transitoires.

oOo

2ème CHAPITRE

EXPERIMENTATION ANIMALE

Au cours de ce chapitre, nous allons nous attacher à étudier les caractéristiques pharmacologiques du FENSPIRIDE :

- en déterminant tout d'abord sa toxicité,
- ensuite son activité broncho-dilatatrice et anti-inflammatoire en particulier, ainsi que ses autres propriétés.

1) TOXICITE

La détermination de la toxicité a pour but de nous démontrer l'innocuité du produit à dose thérapeutique.

L'expertise toxicologique et pharmacologique a été effectuée par le Docteur J.CHARPENTIER, Ex-Chef de Clinique à la Faculté, Expert pharmacologue et toxicologue.

Trois points sont à étudier :

- la toxicologie aigüe,
- la toxicologie subchronique,
- et la toxicologie chronique.

a) Toxicité aigüe

Animaux d'expérimentation : la souris et le rat.

Symptomes d'intoxication par voie parentérale : dépression, hypotonie, ptosis, mort.

. Chez la souris NMRI ♂ : 110 animaux de 20-22 grammes

Voie I.V. D.L. 50 = 106 mg/kg

Voie I.P. D.L. 50 = 229 mg/kg

. Chez le rat :

- rats Sprague-Dawley ♂ 48 animaux de 300 g environ
Voie I.V. : D.L. 50 = 90 mg/kg
- rats Sprague-Dawley ♂ 48 animaux de 300 g environ
Voie I.P. : D.L. 50 = 94 mg/kg

les calculs statistiques ont été faits selon la méthode de LITCHFIELD et WILCOXON pour la souris et selon la méthode de WEIL pour le rat.

b) Toxicité subchronique

- Technique utilisée : 3 lots de 10 souris reçoivent pendant 2 mois, 3 fois par semaine des injections I.V. avec des doses décroissantes avec le produit à tester :

Lot HK 15 mg/kg

Lot HL 10 mg/kg

Lot HM 5 mg/kg

Un quatrième lot de 10 souris sert de témoin et reçoit pendant la même durée, au même rythme, des injections I.V. du solvant seul.

On sacrifie la moitié de chaque lot après les 2 mois de traitement et l'autre moitié un mois plus tard. Les animaux ont été pesés 2 fois par semaine pendant la durée de l'expérimentation.

- Résultat :

. La courbe de poids ne présente pas de différence **significative** par rapport aux témoins.

. Les animaux ont bien supporté le traitement. Un animal est mort au 47ème jour dans le lot traité à la forte dose, deux animaux du groupe des témoins sont morts.

. Les examens histologiques du foie, de la rate, des reins, de l'estomac, de l'intestin, des poumons et des bronches, des gonades et coeur des animaux traités sont normaux.

- Conclusion : donc en administration prolongée, à différentes doses, très supérieures à la plus forte dose thérapeutique envisagée, on note une bonne tolérance du produit.

c) Toxicité chronique

- Technique utilisée : les essais ont été effectués chez le rat 6 jours sur 7 pendant 30 jours. Le produit a été administré per os par sondages gastriques. 5 lots de rats Sprague-Dawley de poids 200-220 g ont reçu :

Lot JJ (8♂ + 8♀)	50 mg/kg/jour
JK " "	40 mg/kg/jour
JL " "	25 mg/kg/jour
JM " "	10 mg/kg/jour
JN (8♂ + 8♀)	témoin a reçu pendant la même durée un volume égal d'eau distillée.

La moitié de chaque lot a été sacrifiée le 3e mois, l'autre moitié 1 mois après l'arrêt du traitement.

Avant le début du traitement et le jour du sacrifice on a pratiqué des tests hépatiques, rénaux et N.F.S.

- Résultats : les animaux ont bien supporté sauf 1 est mort après 2 mois de traitement avec la plus faible dose.

Les courbes pondérales des animaux traités ont été légèrement supérieures à celles des témoins.

Pas de modification dans les tests hépatiques, rénaux et N.F.S. Les examens histologiques des surrénales, rates, estomacs, poumons, bronches, foies et reins n'ont pas décelé de lésions imputables au produit, et cela à toutes les doses.

- En conclusion : L'administration pendant 3 mois du produit, à des doses supérieures à la dose thérapeutique envisagée, a été bien supportée, ainsi que les essais de toxicité aiguë et subchronique.

Nous pouvons donc affirmer l'innocuité du FENSPIRIDE.

2) PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

a) Système bronchique et pulmonaire

- In Vitro : on utilise la méthode de CASTILLO et BEER sur la trachée isolée de 6 cobayes.

. Technique : on relie des anneaux de trachée les uns aux autres et on plonge le tout dans une cuve à bain-marie qui contient un liquide nutritif convenablement oxygéné.

. Le but : on étudie les relaxations obtenues par le produit testé et d'autres broncho-dilatateurs de la trachée isolée contractée par l'histamine à 5 % /cc.

. Résultats : les concentrations (bain de 20 ml et concentration par ml) qui entraînent un relâchement de 50 % de la concentration maximale des anneaux de trachée sont :

Produit expérimenté (FENSPIRIDE)	23,5 % ($1,2 \cdot 10^{-6}$)
Isoprenaline ($\alpha^+ \beta^+$)	14 ng ($7 \cdot 10^{-10}$)
Theophylline base	> 500 % ($2,5 \cdot 10^{-5}$)
Theophyllinate de choline	300 % ($1,5 \cdot 10^{-5}$)

. Conclusion : on constate un relâchement de 50 % de la trachée isolée avec une concentration de 23,5 % ($1,2 \cdot 10^{-6}$) de FENSPIRIDE, c'est-à-dire 10 fois plus faible que le Theophyllinate de choline.

x

x x

- In vivo

1. Etude de la résistance à l'insufflation pulmonaire selon KONZETT et RÖSSLER

. Technique : les produits à tester sont administrés par voie veineuse (catheter dans la veine jugulaire) à un cobaye anesthésié qui a subi un pneumothorax bilatéral et qui est mis sous respiration artificielle.

On enregistre tout excès d'air envoyé volontairement.
Toute bronchoconstriction se manifeste par une augmentation de cet excès d'air.

- But : on recherche une activité antagoniste vis-à-vis des bronchospasmes induits par l'histamine, la sérotonine et l'acétyl choline.

- Résultats :

Bronchospasme déclenché par injection IV de :		Dose IV inhibitrice à 100 % du bronchospasme		
		Fenspiride	Iso-prénaline	Théophyllinate de choline
	Histamine 5 μ /kg	0,5-1 mg/kg	10-15 μ /kg	15 mg/kg
	Sérotonine 5 μ /kg	0,5-1 mg/kg	15-30 μ /kg	$\geq$ 25 mg/kg
	Acetyl choline 10 μ /kg	2-5 mg/kg	15-30 μ /kg	> 25 mg/kg

- Conclusion :

On constate que le FENSPIRIDE inhibe complètement le bronchospasme déclenché par injection IV d'histamine ou de Sérotonine avec des doses I.V. 15 à 30 fois plus faibles que le Théophyllinate de choline.

2. Aérosols broncho-constricteurs - Méthode d'ARMITAGE

. Technique : on expose individuellement des lots de 6 à 8 cobayes de 300 g à un aérosol d'Histamine à 0,4 % ou aérosol à acetylcholine à 2 %. On mesure le temps écoulé entre le début de l'aérosol de l'apparition de l'apnée accompagnée de chute de l'animal (toujours inférieur à 300 secondes).

. But : on administre du Fenspiride, de l'Isoprénaline et du Théophyllinate de choline pour inhiber le bronchospasme.

$$\text{Le \% de protection} = (1 - \frac{T_1}{T_2}) 100$$

T_1 = moyenne des temps de réaction avant et après le traitement

T_2 = temps de réaction le jour du traitement.

On procède à deux séries d'expérimentation : une série de 82 cobayes reçoit un traitement aigu et une autre série reçoit un traitement subchronique de 6 jours.

. Résultats :

* Traitement aigu : série de 82 cobayes

- aerosol à l'histamine : 0,4 %

Dose inhibitrice à 50 % par voie I.P.

Fenspiride = 8,2 mg/kg

Isoprenaline = 0,1 mg/kg

Théophyllinate = 75 mg/kg

de choline

- aerosol à acétyl choline 2 %

Fenspiride = 10 mg/kg

Isoprenaline = 0,2 mg/kg

Théophyllinate = 100 mg/kg

de choline

A noter que le FENSPIRIDE inhibe l'apnée provoquée avec doses I.P. 10 fois plus faibles que le Théophyllinate de choline.

* Traitement subchronique :

Après l'administration quotidienne de 10 mg/kg en I.P. de FENSPIRIDE, on obtient une protection de 71,5 %.

Comparons les résultats :

T ₁ temps avant le traitement		Aerosol à l'Histamine		Temps après le traitement
		Traitement		
		administration unique	administration pend. 6 jours	
Fenspiride 10 mg/kg IP (8 cobayes)	106 sec.	325 secondes 57 % protection	492 secondes 71,5 % protection	174 sec.
Fenspiride 20 mg/kg IP (8 cobayes)	120 sec.	522 secondes 74,3% protection	539 secondes 75,1 % protection	149 sec.
Soluté physiol. 1 ml/kg I.P (8 cobayes)	118 sec.	126 secondes	152 secondes	146 sec.

. Conclusion : l'action protectrice du FENSPIRIDE vis-à-vis du bronchospasme à l'histamine augmente avec la dose utilisée lors de l'administration unique ; à dose égale, l'intensité de la protection croît avec la durée du traitement.

3. L'action du FENSPIRIDE sur la mécanique ventilatoire et les gaz du sang

Un chien anesthésié reçoit une perfusion veineuse de FENSPIRIDE. Pour des doses de 400 μ g ou 800 μ g/kg/mn pendant 10 minutes, on constate :

- une augmentation de la fréquence respiratoire,
- une augmentation de la ventilation par minute sans modification du volume courant,
- une augmentation de la pression résistive pulmonaire,

- une diminution très importante de la résistance pulmonaire,
- une augmentation statistiquement significative de la compliance pulmonaire.

En ce qui concerne les gaz du sang, on note une désaturation discrète en CO_2 du sang artériel et veineux.

b) Propriétés anti-inflammatoires

L'action anti-inflammatoire du FENSPIRIDE a été mise en évidence sur l'oedème expérimental de la patte du rat mesuré par pléthysmographie.

Les corps de référence choisis sont : le phénylbutazone, l'indométacine et la prednisone.

. Techniques utilisées :

- Oedème à la carragénine : Méthode de WINTER
- Oedème au kaolin : Méthode de HILLEBRECHT
- Oedème à la sérotonine

. Résultats :

	Fenspiride	Phénylbutaz.	Indométacine	Prednisone
Oedème à la carragénine	↓ 40 % oedème 90 mg/kg	↓ 40 % oedème 47 mg/kg	↓ 40 % oedème 4 mg/kg	↓ 40 % oed. 25 mg/kg
Oedème au kaolin	↓ 50 % oedème 310 mg	↓ 40 % oedème 440 mg		
Oedème à la sérotonine	↓ 40 % oedème 50 mg/kg	peu actif	peu actif	

. Conclusion :

- Sur l'oedème à la carragénine et au kaolin, l'activité anti-inflammatoire du FENSPIRIDE est comparable à celle de la phénylbutazone.

- Sur l'oedème à la carragénine, l'activité du FENSPIRIDE est comparable à celle de la prednisone, à condition de donner une dose plus élevée.

- Le FENSPIRIDE est démunie d'action ulcérogène au niveau de l'estomac du rat après administration P.O. à doses élevées, contrairement aux corps auxquels son action antiphlogistique a été comparée.

c) Action anti-anaphylactique vis-à-vis du choc anaphylactique de la souris.

. Technique :

On sensibilise des souris en administrant une injection S/C de 0,2 cc d'albumine bovine à 5 % + 0,2 cc d'adjuvant de FREUND tous les deux jours pendant 5 jours.

14 jours après la dernière injection S/C on provoque le choc par une autre injection IV de 0,3 mg d'albumine.

Les animaux meurent dans les 24 heures.

. But : on administre le FENSPIRIDE 30 minutes avant l'injection déclenchante pour essayer de protéger l'animal.

		Nombre de morts		% morts
		en 24 heures	en 72 heures	
Témoin: sérum physiologique en I.P.		10/12	10/12	83,3
FENSPIRIDE	15 mg/kg	5/6	5/6	83,3
I.P	30 mg/kg	4/6	4/6	66,7
	60 mg/kg	3/6	3/6	50,0
	90 mg/kg	2/6	2/6	33,3

. Conclusion : Dès la dose de 30 mg/kg, le FENSPIRIDE protège la souris du choc anaphylactique dans 33,3 % des cas.

d) Propriétés immunodépressives

On a mis en évidence une inhibition de la transformation lymphoblastique des cultures de lymphocytes de sujets sensibilisés auxquelles on ajoute du FENSPIRIDE à la dose de 0,04 mg.

Ceci est comparable à d'autres immunodépresseurs connus : l'hydrocortisone, le chlorambucil, l'azathioprine.

Etant donné l'ensemble des propriétés de ce composé, il nous a paru indiqué d'étudier son effet clinique dans les affections respiratoires où prédominent les phénomènes bronchoconstricteurs et un état inflammatoire des bronches.

3ème CHAPITRE

EXPERIMENTATION CLINIQUE

Notre essai thérapeutique a porté sur 46 malades qui constituent un large éventail de la pathologie respiratoire : asthme sous toutes ses manifestations cliniques, insuffisances respiratoires chroniques obstructives et restrictives, dilatation des bronches.

Nous avons essayé de déterminer l'efficacité du produit en appréciant d'une part les effets sur les signes cliniques, mais il faut tenir compte de la subjectivité et du psychisme des sujets et d'une manière plus objective, en se basant sur les résultats des examens complémentaires, en particulier les épreuves fonctionnelles respiratoires et les gaz du sang.

Pour apprécier la tolérance du produit testé, nous avons fait pratiquer, outre les examens cliniques répétés, des bilans biologiques complets avant, pendant et après le traitement entrepris.

A remarquer parmi le recrutement varié des terrains particuliers :

- sujets allergiques (5 cas, obs.2-3-5-6-31)
- diabétiques (2 cas, obs.24-31)
- sujet porteur d'un ulcère gastrique traité médicalement (1 cas, obs.38)
- sujets gastrectomisés (3 cas, obs.12-17-27)
- une artérite du membre inférieur gauche (1 cas, obs.13)
- sujets corticodépendants (2-3-6-11-13)
- anciens tuberculeux portant des séquelles (5 cas, obs.37-38-39-40-44)
- tuberculose en activité (Obs.10-22-36-39)

qui ont fait l'objet d'une surveillance spéciale.

1) PROTOCOLE D'EXPERIMENTATION CLINIQUE

Notre étude clinique a porté sur l'utilisation du FENSPIRIDE par voie parentérale aux doses de 80 à 120 mg par jour en moyenne, de façon continue, chez 46 sujets hospitalisés d'âge et de sexe indifférents.

a) Mode d'administration

. Administration par voie parentérale

Soit I.M. 1 à 2 injections quotidiennes

Soit I.V. direct

Soit en perfusion veineuse lente dans 500 cc de sérum glucosé ou salé-isotonique.

. Administration par voie orale, comme traitement d'entretien.

b) Conditionnement

Dans une première série, nous avons utilisé des ampoules de 5 ml dosées à 20 mg de FENSPIRIDE, à raison de 2 à 6 ampoules par jour (24 cas).

Dans une seconde série, les ampoules de 5 ml contiennent 40 mg de produit actif à raison de 1 à 3 par jour (22 cas).

Dans 4 cas, nous avons utilisé la voie orale comme relais de la voie parentérale, à la dose de 4 comprimés par jour. Chaque comprimé contient 40 mg de FENSPIRIDE.

c) Posologie et durée

. La posologie moyenne a été de 120 mg de FENSPIRIDE, et a été adaptée à chaque cas en fonction de la sévérité des manifestations cliniques. La posologie a été augmentée lorsque le produit s'est avéré insuffisamment efficace à la dose initiale.

Certains essais IV puis IM ont été pratiqués successivement chez certains malades.

La majorité des essais IM n'a comporté que 2 injections par jour pour limiter la répétition du nombre des injections quotidiennes.

Il nous a paru plus facile l'utilisation par voie parentérale d'une concentration double du produit actif sous un même volume de 5 ml.

. La durée moyenne du traitement a été de 20 jours. En fait, elle varie en fonction des indications, Elle se répartit de la façon suivante :

1 et 2 semaines	6 cas
2 semaines	18 cas
3 semaines	9 cas
Plus de 4 semaines	13 cas
	46 cas

VOIES D'ADMINISTRATION + POSOLOGIE

Voie	Mode d'administration	Posologie 24 h	Nombre essais		Total
			1ère série	2e série	
IV	Perfusion dans du sérum glucosé ou salé	360 mg		1 cas	20 cas
		240 mg		6 cas	
		160 mg		1 cas	
		120 mg	5 cas		
		80 mg	5 cas	2 cas	
IV	Directe ampoules 20 mg 40 mg	40-80 mg	7 cas	4 cas	11 cas
IM	En 2 injections	80 mg	21 cas	9 cas	30 cas
	En 3 injections	120 mg	2 cas	6 cas	8 cas
p.o	Comprimés 4 c/jour	160 mg			4 cas

2) REPARTITION DES MALADES SOUMIS AU TRAITEMENT PAR FENSPIRILE

a) En fonction du sexe

46 malades	2 femmes
	44 hommes

b) En fonction de l'âge

Les malades s'échelonnent entre 25 et 74 ans :

25 - 35 ans	8 cas
35 - 45 ans	1 cas
45 - 55 ans	9 cas
55 - 65 ans	15 cas
65 - 74 ans	13 cas

La moyenne d'âge se situe à 56 ans.

c) En fonction de l'affection

Asthme	16 cas	- Asthme typique	7
		- Asthme intriqué	7
		- Etat de mal	2
Bronchite chronique obstructive	20 cas	- En poussée de surinf..	6
		- En poussée d'insuffi- sance respiratoire sans CPC	7
		- Insuffisance respir. aigüe + IVD	7
Respiration à prédominance restrictive	8 cas	- Séquelles de tubercul.	4
		- Séquelles de chirurgie	3
		- Silico-tuberculose ...	1
DDB	2 cas		

3) LES CRITERES D'APPRECIATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE DU FENSPIRIDE

ont été divisés en deux parties :

a) Les critères d'activité du produit portent sur :

. Critères cliniques :

- dyspnée de repos, d'effort
- expectoration
- toux
- signes physiques
 - une éventuelle cyanose périphérique,
 - une inversion du rythme respiratoire,
 - recherche des signes d'encombrement bronchique.
- avant et après le traitement.

. Critères paracliniques :

- les épreuves fonctionnelles respiratoires (CV, VEMS Tiffeneau, VR, VR/CT)
- gaz du sang (PaO_2 , PaCO_2 , pH)
- test au FENSPIRIDE injecté en IV (analogue au test à l'aleudrine),
- avant et après traitement.

b) Les critères de tolérance :

. Critères cliniques :

- état de conscience (vigilance)
- TA, pouls, t° ,
- troubles fonctionnels éventuels,
- troubles digestifs.

. Critères paracliniques : recherche d'une toxicité

- NFS + VS
- hématocrite
- urée, glycémie
- transaminases

4) RESUMES DES OBSERVATIONS CLASSEES EN FONCTION DE L'AFFECTION

- 1 - Asthme
 - typique
 - intriqué
 - état de mal

 - 2 - Bronchites chroniques obstructives
 - en poussées de surinfection
 - en poussée d'insuffisance respiratoire sans CPC
 - en poussée d'insuffisance respiratoire aiguë + IVD

 - 3 - Insuffisances respiratoires mixtes
 - séquelles de tuberculose
 - séquelles de chirurgie
 - séquelle de silico-tuberculose

 - 4 - Dilatation des bronches
-

A S T H M E

1. Asthme typique
2. Asthme intriqué
3. Etat de mal "asthmatique"

lère série

ASTHME TYPIQUE

Obs. 1

Monsieur FRE... 43 ans

Asthmatique depuis une dizaine d'années. Crises paroxystiques très fréquentes depuis octobre 1963. Hospitalisé pour crises d'asthme quasi-quotidiennes nocturnes et expectoration muco-purulente. A l'examen on trouve des râles sibilants dissiminés. La rx thoracique montre une accentuation de la trame broncho-vasculaire.

Antécédents : Abscès thoracique G en 1967

<u>Traitement par 36125</u> :	4 A en perfusion pendant	7 jours
	4 A en I.M par jour	<u>15 jours</u>
	Au total	22 jours
	1 A en I.V. lors des crises paroxystiques	

Résultats

- . Clinique : - le nombre de crises a diminué (1 par semaine)
 - disparition des râles sibilants
 - expectoration facilitée (30cc → 100 cc)
 - administré en IV lors des crises nocturnes a eu un effet favorable.

- . Paraclinique : le ex. 2e ex.
 - EFR : Tiffeneau 61 % → 74,5 %
 - Test au 3612 S: négatif

Tolérance :

- . Clinique : - en IM : bien supporté
 - en IV lors des crises nocturnes : bien toléré
- . Biologique : RAS

Conclusion : Bon résultat

1ère série

Obs. 2

Monsieur LAM... 68 ans

Asthme d'apparition récente chez un malade présentant des épisodes d'infection bronchique depuis l'adolescence.
Hospitalisé pour : dyspnée de repos s'accroissant à l'effort, toux matinale, expectoration muqueuse.
A l'examen on trouve des sibilants expiratoires diffus.
La radio thoracique montre une accentuation de la trame broncho-vasculaire et une horizontalisation des côtes.
Terrain : allergie aux plumes, poussières, moisissures.

Traitement antérieur : celestène, carena, arrêtés.

Traitement par 3612 S: 4 A en IM pendant 13 jours

Résultats :

. Clinique : régression complète de la dyspnée

. Paraclinique : 1e ex. 2e ex.

EFR : Tiffeneau 38 % → 28 % (il faut tenir compte de l'arrêt des corticoïdes)

P_{CO_2} 44 → 57 mm Hg

Tolérance :

. Clinique et biologique : satisfaisante

Conclusion : Résultat moyen (EFR), à noter l'arrêt de la corticothérapie.

x

x x

lère série

Obs. 3

Monsieur LEB...25 ans

Première crise d'asthme le 16.11.63, depuis, aggravation rapide. Hospitalisé pour crises d'asthme répétées quotidiennes (4 en 24 heures).

A l'examen, on trouve quelques sibilants dissiminés.

La radio thoracique montre une surcharge hilaire

Antécédents : coryza spasmodique

Terrain : mise en évidence d'une allergie à la poussière, aux plumes.

Traitement antérieur : carena, corticoïdes, arrêtés

Traitement par 3612S : 4 A en IM pendant 20 jours

Résultats :

- . Clinique : excellent - aucune crise
- . Paraclinique : EFR - Tiffeneau 58 % → 65 %

Tolérance

- . Clinique : a fait deux pics à 38°4, puis la température est revenue à 37°
- . Biologique : satisfaisante.

Conclusion : Excellent résultat

x

x x

1ère série

Cb3. 4

Monsieur BLO... 29 ans

Asthme récent depuis octobre 1968, aggravation rapide.
Hospitalisé pour crises d'asthme fréquentes, matinales et signes
majorés par le malade (terrain; troubles psychiques).
A l'examen on trouve quelques râles inspiratoires, pas de sibi-
lants.
La radio thoracique montre une accentuation de la trame broncho-
vasculaire.

Antécédents :

- . En 1954, Mal de Pott traité pendant 13 mois à Berck
- . Depuis 1961, suivi pour troubles psychiques et éthylisme

Traitement antérieur : carèna, valium

Traitement par 3612S : 6 A en perfusion pendant 2 jours
4 A en IM 6 jours
8 jours

Résultats :

- . Clinique : pas de crises durant le traitement
Le malade est sorti malgré l'avis médical
- . Paraclinique :
EFR Tiffeneau 49 %
VEMS 1,430 l → 1,970 l (sous aleudrine)
Le malade n'est plus revenu pour le contrôle

Tolérance

- . Clinique : difficile à apprécier chez un sujet présentant
des troubles caractériels
- . Biologique : RAS

Conclusion : Bon résultat (pas de crises asthmatiques)

Prénoms

Cas. 5

Monsieur JCU... 50 ans

Asthmatique de date récente présentant des crises nocturnes.
Hospitalisé pour des crises répétées et une discrète dyspnée.
L'examen clinique est normal, la radio thoracique aussi.

Terrain : Sénégalais depuis 5 ans en France, travaillant dans
une cimenterie

Allergie au candida albicans

Traitement antérieur : théophylline, carène

Traitement par 36123 : 4 A en IM/j pendant 11 jours.

Résultats

. Clinique : pas de crise durant le traitement, disparition
de la dyspnée

. <u>Paracliniques</u> :	<u>1e ex.</u>	<u>2e ex.</u>
EFR : Tiffeneau	58 %	→ 67 %
Vol. résiduel	1,950	→ 2,240 l
$\frac{V_R}{C_T}$	34 %	→ 40 %
P_{CO_2}	; inchangée	

Tolérance

. Clinique et biologique : RAS

En conclusion : Bon résultat

x

x x

2ème série

Obs. 6

Monsieur BOU... 29 ans

Depuis l'âge de 12 ans, asthme par 4-5 crises par an.
Crises mensuelles d'asthme à partir de l'âge de 17 ans. Aggravation depuis 3 ans avec apparition d'une dyspnée d'effort intercritique, ce qui entraîne un changement dans l'activité professionnelle.
Hospitalisé en septembre 1969 pour état de mal asthmatique.
Mis sous corticoïdes.

A la suite d'une tentative d'arrêt de la corticothérapie, aggravation du tableau clinique : crises paroxystiques quotidiennes, dyspnée d'effort, toux matinale entraînant son hospitalisation.
A l'examen on trouve des ronchus et des sibilants dans les deux champs pulmonaires.

La radio pulmonaire montre un thorax globuleux et une accentuation de la trame broncho-vasculaire.

Terrain : antécédents de coryza spasmodique
essais de désensibilisation à la poussière et aux moisissures.

Traitements antérieurs :

Calmasmine, carena, corticoïdes

Traitement par 3612 S

2 A en perfusion	pendant 4 jours
4 comprimés/jour	<u>15 jours</u>
	19 jours

On a associé des antibiotiques et une corticothérapie en raison de la gravité de son état, qui a pu être arrêtée dès le 5e jour.

Résultats :

- . Clinique : régression complète de la dyspnée d'effort
diminution du nombre des crises d'asthme

Obs. 6 (suite)

		<u>1e ex.</u>		<u>2e ex.</u>	
		aladrine		test 3612 S	
. <u>Biologiques</u> :					
EFR	Tiffeneau	51,7 %	→ 55 %	34 %	→ 40,5 %
	VEMS	2,360	→ 2,640 l	1,530	→ 1,840 l
test 3612 S : positif, ce qui témoigne un bronchospasme réversible.					

gaz du sang :

P_{CO_2}	39 → 38 mm Hg
P_{QO_2}	73 → 87 mm Hg

Tolérance

- . Clinique : - en perfusion : RAS
- voie orale : quelques céphalées
aucun accident sur ce terrain allergique
- . Biologique : RAS

Conclusion : Bon résultat ; à noter le sevrage des corticoïdes

x

x x

2ème série

Monsieur MAA... 31 ans

Asthme d'apparition récente : 1ère crise en août 69. Depuis, le malade se plaint de dyspnée intermittente, toux, expectoration. Hospitalisé pour dyspnée d'effort, toux matinale, expectoration abondante (80 cc) muco-purulente, altération de l'état général. A l'examen on trouve des râles sibilants dans les deux champs pulmonaires et une adénopathie jugulo-carotidienne.G.
La radio thoracique montre une accentuation des axes broncho-vasculaires.

Terrain : allergie aux poussières, traitement désensibilisant envisagé.

Traitement par 3612 S : 6 A/j en perfusion pendant 13 jours. On lui a associé des sédatifs et des antibiotiques.

Résultats :

- . Clinique : - régression de la dyspnée d'effort, facilitation de l'expectoration, pas de crise paroxystique durant le traitement.

. <u>Biologiques</u> :	<u>1er examen</u>	<u>2e</u>	<u>3e</u>
EFR :			
Tiffeneau	60 %	→ 74 %	→ 81 %
VEMS	2,180 . 1	2,650	1 2,610 . 1

Tolérance

- . Clinique : à signaler quelques céphalées
- . Biologique : forte éosinophilie (1ère NFS eosino : 9
2ème NFS " 6)

Conclusion : Bon résultat

x

x x

ASTHME ENTRIQUE

lère série

Obs. 8

Monsieur CIE... 60ans

Asthmatique depuis de nombreuses années ; au début, crises d'asthme répétées, puis asthme à dyspnée continue avec épisodes de surinfection bronchique aboutissant à une bronchopathie chronique.

Entré dans le service dans un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë avec cyanose, dyspnée de repos avec des paroxysmes dyspnéiques quotidiens, expectoration muco-purulente.

A l'examen on trouve des ronchus et des sibilants dans les deux champs pulmonaires.

La radio thoracique montre une accentuation de la trame broncho-vasculaire et un comblement des culs de sac costo-diaphragmatiques.

Antécédents : PSF à 27 ans

Terrain : troubles psychiques+ vomissements
depuis 20 ans en invalidité de travail.

Traitement au début : théophylline, corticoïdes, O₂, puis le

Traitement par 3612 S : 4 A IM/j pendant 21 jours
1 A isolée lors des crises paroxystiques

Résultats :

- . Clinique : - régression partielle de la dyspnée
- nette action sur les crises paroxystiques
- expectoration augmentée (30 → 100 cc)
- pas de modification de la conscience par rapport à l'état antérieur.

- . Paraclinique :

EFR ininterprétable

Test au 3612 S : négatif

Gaz du sang : inchangés

Obs. 8 (suite)Tolérance

- . Clinique, en IM : il préexistait un état nauséux avec quelques vomissements.

L'augmentation de l'expectoration semble avoir favorisé cet état, qui a persisté malgré la mise sous Primperan injectable. Aucune cause organique n'a été décelée. L'état psychique semble expliquer ces troubles.

en IV isolée : RAS

- . Biologique :

Elévation transitoire et isolée des transaminases vers le 3e jour du traitement, sans ictère, sans modifications de l'E.C.G.

	<u>avant tt</u>	<u>3e j</u>	<u>20e j</u>
SGOT	28	250	60
SGPT	4	160	8

Conclusion : Bon résultat

x

x x

1ère série

Obs. 9

Monsieur FRA, 56 ans

Asthmatique depuis 1940, installation d'une bronchopathie chronique avec des poussées d'insuffisance respiratoire.

Hospitalisé pour crises d'asthme répétées sur un fond dyspnéique continu, toux, expectoration muqueuse.

A l'examen on trouve des sibilants dissiminés dans les deux champs pulmonaires, une hépatomégalie, 3 travers de doigt (14 cm) une circulation collatérale abdominale, pas d'ascite, BK ⊖.

La radio pulmonaire montre une accentuation des axes broncho-vasculaires.

Terrain : Ethylisme

Traitement antérieur : Caréna, Aleudrine Spray, arrêtés

Traitement par 3612 S : 4 A en IM/j pendant 15 jours

Résultats

. <u>Cliniques</u> : nette amélioration des signes cliniques ; plus			
	de crises	<u>1e ex.</u>	<u>2e ex.</u>
. <u>Paracliniques</u> :		<u>Aleudrine</u>	<u>test 3612S</u>
EFR Tiffeneau	37 %	→ 38 %	46 %
VEMS	0,910 l	→ 1,100 l	1,540 l → 1,640 l

Tolérance : Clinique et biologique : RAS

Conclusion : Excellent résultat

x
x x

2ème série

Obs. 10

Monsieur SAJ... 35 ans

Malade hospitalisé pour dyspnée d'effort, expectoration muco-purulente, toux, altération de l'état général.

On note des antécédents de crises dyspnéiques asthmatiformes ; en 1957 tuberculose pulmonaire, actuellement rechute tuberculeuse. A l'examen on trouve des râles bronchiques prédominant à G. La radio pulmonaire montre dans les deux champs des microcalcifications dissimulées d'origine tuberculeuse ; d'autre part, une condensation des parties supérieures des deux champs prédominant à G, dans laquelle on découvre des lésions excavées.

Traitement par 3612 S : 2 A en IM/j pendant 17 jours
associé au traitement antituberculeux

Résultats

- . Clinique : - régression de la dyspnée
- diminution de l'expectoration

. <u>Paraclinique</u> :	<u>1er ex</u>		<u>2e ex.</u>	
	<u>Aleudrine</u>		<u>Test 3612S</u>	
EFR Tiffeneau	48 % → 54 %		44 % →	57 %
VEMS	1,970 → 2,130 ml		1,860	2,250 ml

Test au 3612 S : positif, réversibilité du bronchospasme

Gaz du sang : PCO_2 44 → 39 mm Hg
 PaO_2 75 → 77 mm Hg

Tolérance : clinique et biologique : bonne

Conclusion : bon résultat.

x

x x

lère série

Obs. 12

Monsieur LEG... 66 ans

Asthmatique depuis 10 ans. Hospitalisé pour aggravation : asthme intriqué : dyspnée de repos, expectoration mucopurulente, épisode fébrile.

A l'examen on trouve des râles bronchiques dissiminés et des sibilants.

La radio thoracique : transparence pulmonaire subnormale
- gros tronc de l'artère pulmonaire.

Antécédents : gastrectomie en 1950.

Traitement par 3612 S : 4 A en IM/j pendant 21 jours

Résultats

- . Clinique : - amélioration de la dyspnée
- expectoration facilitée

- . paraclinique 1er ex. 2e ex.

EFR : Tiffeneau 45 % → 46 %

Test 3612S : positif : bronchospasme réversible

Gaz du sang : PCO_2 40 → 44 mm Hg

Tolérance : Clinique et biologique - bonne

En conclusion : Bon résultat

x

x x

2ème série

Obs. 13

Monsieur RUB... 55 ans

Asthme apparu en 1941, crises de plus en plus rapprochées aboutissant en 1954 à un asthme à dyspnée continue. Hospitalisé pour aggravation du tableau clinique.

A l'examen d'entrée, on trouve une très importante dyspnée de repos (2 oreillers), une toux matinale, une expectoration peu abondante (5 cc) des sibilants prédominant aux deux bases.

La radio pulmonaire montre un thorax distendu, pas de lésions parenchymateuses.

Traitements antérieurs : bronchodilatateurs

Isuprel et corticoïdes en réanimation lors d'un précédent épisode d'insuffisance respiratoire aigüe, puis corticoïdes en milieu hospitalier.

Traitement par 3612 S

4 A/jour en perfusion pendant 13 jours

6 A " " " 24 jours

4 comprimés/jour " 32 jours

On lui a associé des antibiotiques et des corticoïdes dont on essaie de diminuer la dose.

Résultats

. Clinique : Au 12e jour du traitement (perfusion 4 A/j + 4 comprimés/j) on note une régression de la dyspnée et une diminution du nombre des crises. Une facilitation de l'expectoration (20 cc). Au 21e jour, on constate une recrudescence de la dyspnée qui coïncide avec le premier test allergologique pratiqué la veille. Nouvelle recrudescence dyspnéique en rapport avec un second test allergologique pratiqué le 25e jour, ce qui entraîne une augmentation de la dose des corticoïdes.

Le 29e jour, aggravation de la dyspnée, ce qui entraîne une hyper-ventilation, sibilants diffus dans les 2 champs, petit galop

Obs.13 (suite)

présystolique xyphoïdien, tachycardie à 140/min, pas d'hépatomégalie, pas d'oedèmes, pas d'oligurie.

Les gaz du sang montrent une alcalose respiratoire : PH = 7,47

PaO₂ : 76 mm Hg, PCO₂ = 28 mm Hg.

La radio pulmonaire montre un thorax distendu, pas de foyer.

Le malade reçoit, outre le traitement par 3612 S (4 A/jour en perfusion + 6 comprimés/jour), des corticoïdes en perfusion, de l'oxygène, cedilanide-1 ampoule.

. Paraclinique :

EFR n'ont pas été répétées en raison de l'aggravation clinique.

Gaz du sang : PCO₂ 35 → 34 mm/Hg

Tests allergiques : le malade présente à la poussière une réaction tardive positive avec réaction locale d'aggravation lors d'une injection d'essai à dose très faible.

Tolérance : clinique et biologique excellente

En conclusion : résultat nul.

x

x x

2ème série

Obs. 14

RIQ, ... 69 ans

lère crise d'asthme en 1962, depuis un an : augmentation de la fréquence des crises. Dernière crise franche d'asthme le 15.10.69 ; depuis, accès dyspnéiques à répétitions. Traité par : carena IV, antibiotiques et corticoïdes. Hospitalisé dans le service pour tentative d'arrêt de la corticothérapie.

A l'examen on trouve : une importante dyspnée de repos (deux oreillers), expectoration purulente abondante, toux, des ronchus et des sibilants dissiminés dans les deux champs. Pas de signes d'IVD. La radio thoracique montre : une ampliation thoracique diminuée, pas de foyer parenchymateux.

Antécédents : Gastrectomie type PEAN pour ulcère gastrique en 1935
Récidive d'ulcère en 1962.

Terrain : allergique aux plumes et aux poussières, a subi un traitement de désensibilisation.

Traitement par 3612 S : 6 A en perfusion pendant 3 jours
8 A " " 6 jours
9 jours

Résultats

- . Clinique : légère amélioration de la dyspnée
persistance des ronchus et des sibilants
expectoration abondante (100 cc)

- . Paraclinique :

EFR : il faut noter une variabilité assez marquée des paramètres ventilatoires : VEMS = 1,300 l et 3 jours après 1,550 l.

Ces modifications traduisent bien le bronchospasme confirmé par les épreuves à l'acétylcholine (DL AC=400mcg)

Après le test au 3612S en IV, le VEMS/CV = 50 %

Tolérance : clinique et biologique : bonne

En conclusion : résultat nul.

"ETAT DE MAL" ASTHMATIQUE

1ère série

Obs. 15

DAN.... 30 ans

Asthme apparue il y a 8 ans. Hospitalisé pour crises subintrantes (5 à 6/jour) qui ont évolué après deux jours vers "un état de mal asthmatique" avec coeur pulmonaire aigu.

Antécédents : hospitalisé en 64-66-68 pour "crises" d'asthme

Terrain : allergique à la poussière, a été désensibilisé

Traitement antérieur : carena lors des crises en I.V.

Traitement par 3612 S :

3 A en IV à l'arrivée dans le service - aucun effet sur la crise.

2 A x 3 fois/jour en IM

Nouvelle tentative en IV : échec

Résultats

- . Clinique : l'évolution vers un état de mal asthmatique avec coeur pulmonaire aigu a entraîné l'arrêt du 3612 S et la mise sous corticoïdes et carena IV après O₂ et saignée.
Seconde tentative par voie IV - sans effet.

<u>Paraclinique :</u>		<u>1er ex.</u>	<u>2e ex.</u>	<u>3e ex.</u>
EFR		Aleudrine	<u>sous</u> corticoïdes + carena	<u>sous</u> 3612 S en I.V.
Tiffeneau	26 % → 42 %		65 %	70 %
Test au 3612 S : positif				

Tolérance

- . Clinique : bourdonnements d'oreilles et céphalées lors de l'administration en IV
- . Biologique : bonne

En conclusion : résultat nul

2ème série

Obs. 16

ARF... 65 ans

Asthmatique depuis 9 ans. Hospitalisé pour "état de mal" asthmatique. A l'entrée dans le service, le malade présente une cyanose, une importante dyspnée de repos, une toux et une expectoration peu abondante.

A l'examen, on trouve des râles bronchiques.

La radio pulmonaire montre une surcharge hilare.

Antécédents : poussées de bronchites hivernales

Terrain : ulcère gastrique traité médicalement

Traitement par 3612 S

1er essai : - au cours de l'attaque d'asthme

1er et 2e jours : 3 A en IV

2ème " : - traitement de fond : 3 A en IM pendant 8 jours.

Résultats

. Clinique : au cours du 1er essai effet minime, le malade est mis sous corticoïdes et carena. Amélioration.

Au cours du second essai, on constate une régression de la cyanose, de la toux et de la dyspnée. Les crises sont moins franches et plus espacées.

. Paraclinique :

EFR : Syndrome obstructif majeur non modifié par l'aleu-drine.

Gaz du sang : PCO_2 35 → 33 mm Hg

Tolérance : clinique et biologique : bonne

En conclusion : Résultat nul au moment de l'attaque d'asthme

Résultat moyen en traitement d'entretien, comme relais de la corticothérapie et du carena.

BRONCHITES CHRONIQUES OBSTRUCTIVES

1. En poussée de surinfection
2. En poussée d'insuffisance respiratoire sans "coeur pulmonaire chronique"
3. En poussée d'insuffisance respiratoire aiguë avec "insuffisance ventriculaire droite!"

BRONCHITES CHRONIQUES
"EN POUSSEE DE SURINFECTION"

2ème série

Obs. 17

KOH... 66 ans

Bronchiteux chronique hospitalisé pour poussée de surinfection. A l'entrée dans le service, le malade présente une importante dyspnée d'effort, une expectoration mucopurulente, une toux, des râles bronchiques.

Dans les antécédents on signale un ulcère gastrique opéré en 1955, une tuberculose pulmonaire traitée en 1934, pas d'évolution actuelle: BK ⊖ . Depuis 6 ans, épisodes de surinfection bronchique hivernaux.

La radio pulmonaire montre une accentuation de la trame broncho-vasculaire et des lésions séquellaires tuberculeuses.

Traitement par 3612 S : 2 A/j en IM pendant 15 jours
antibiotiques associés.

Résultats

- . Clinique : nette amélioration : régression de la dyspnée
expectoration diminuée, auscultation pulmonaire normale
- . Paraclinique : les EFR objectivent un syndrome obstructif majeur.

Tolérance : clinique et biologique excellente

En conclusion : bon résultat.

x

x x

2ème série

Obs. 13

POI... 71 ans

Bronchite chronique évoluant depuis 16 ans avec des poussées hivernales. Depuis 6 ans, dyspnée d'effort. Hospitalisé pour poussée de surinfection.

A l'examen on trouve une importante dyspnée d'effort, une toux ramenant une expectoration mucopurulente de 50cc/jour, des râles bronchiques discrets ; pas de signes d'I.V.D.

La radio pulmonaire montre une image subnormale avec des séquelles pleurales.

Antécédents : cure de hernie inguinale bilatérale en 1948

Actuellement, artérite du membre inférieur gauche
sinusite chronique.

Traitement antérieur : caréna et corticoïdes, arrêtés

Traitement par 3612 S : 2 A/j en IM pendant 10 jours
1 A en IV le soir
antibiotiques associés.

Résultats

- . Clinique : régression de la dyspnée, l'expectoration reste identique, auscultation pulmonaire normale.
- . Paraclinique : EFR : les examens de contrôle spirométrique n'ont pas pu être effectués car le malade est sorti contre l'avis médical.

Tolérance : clinique et biologique excellente

En conclusion : bon résultat clinique, arrêt de la corticothérapie.

X

X X

2ème série

Obs. 19

POL... 57 ans

Bronchiteux chronique depuis 30 ans, qui présente une poussée de surinfection avec une expectoration mucopurulente, toux, dyspnée de repos, fièvre. En outre : dénutrition importante, hépatomégalie (éthylisme).

A l'auscultation pulmonaire, on entend des râles bronchiques dissimulés.

La radio pulmonaire montre une accentuation des axes broncho-vasculaires sans foyer parenchymateux.

Traitement par 3612 S : 2 A/j en IM pendant 15 jours
antibiotiques associés

Résultats

. Clinique : régression nette de la dyspnée, des râles, diminution de l'expectoration

. Paraclinique : EFR : inchangées

Gaz du sang : PCO_2 57 → 54 mm Hg

PaO_2 52 → 56 mm Hg

Tolérance clinique et biologique : bonne

En conclusion : bon résultat

x

x x

2ème série

Obs. 20

SCU... 54 ans

Bronchiteux chronique qui présente depuis quelques mois une dyspnée d'effort, une toux ramenant une expectoration mucopurulente. A l'examen, on trouve des râles bronchiques dissiminés.

Dans les antécédents, on note une tuberculose pulmonaire en 1953 traitée actuellement: BK ⊖.

La radio pulmonaire montre des séquelles tuberculeuses des deux sommets.

Traitement par 3612 S : 2 A/j en IM pendant 15 jours

Résultats

- . Clinique : régression franche de la dyspnée
régression des râles bronchiques

- . Paracliniques

		aleudrine		Sous 3612SenIV	
EFR	Tiffeneau	69 %		61 %	→ 68 %
	VEMS	2,440	→ 2,700 1	2,290	→ 2,500

Syndrome obstructif modéré partiellement réversible.

Test 3612 S en IV : amélioration discrète du VEMS et du Tiffeneau

Tolérance : clinique et biologique excellente

En conclusion : bon résultat

x

x x

2ème série

Obs. 21

MEY... 70 ans

Poussée de surinfection chez un bronchiteux chronique.

A l'examen, on trouve : une dyspnée d'effort, une expectoration mucopurulente, toux, quelques râles bronchiques.

La radio pulmonaire montre une distension thoracique et une accentuation de la trame broncho-vasculaire.

Antécédents : en 1939, "congestion pulmonaire" ? depuis, dyspnée d'effort, expectoration - poussées de bronchites hivernales

En 1964, hémoptysie - pas d'antécédents tuberculeux.

Traitement par 3612 S : 2 A en IM/jour pendant 15 jours

1 A en IV le soir si dyspnée

Résultats : nette amélioration clinique de la dyspnée, de la toux, de l'expectoration.

		<u>aleudrine</u>		<u>aleudrine</u>
EFR : Tiffeneau	33 %	→ 34 %	24 %	→ 26 %
VEMS	0,870	→ 0,960	1 0,640	→ 0,670 1
Gaz du sang : PaO ₂	66	→ 81 mm Hg		
PCO ₂	36	→ 39 mm Hg		

Conclusion : bon résultat clinique

x

x x

2ème série

Obs. 22

EEL... 74 ans

Bronchiteux chronique depuis 20 ans ; hospitalisé pour une poussée de surinfection.

A l'examen on trouve : une dyspnée de repos, s'accroissant à l'effort, toux importante ramenant une expectoration très abondante : 2 crachoirs par 24 heures ; des râles bronchiques dissimulés. Pas de signes de coeur pulmonaire chronique.

Antécédents : lésion récente excavée d'origine tuberculeuse du sommet D.

Traitement 3312 S : 3 A/j en IM pendant 20 jours
traitement antituberculeux associé

Résultat :

. Clinique : régression de la dyspnée, diminution des râles

. Paraclinique : aleudrine

EFR :	C.V.	3,730	1 → 3,530	1	4,170	1
	VEMS	1,350	1 → 1,280	1	1,240	1
	Tiffen.	36 %	→	36 %	30 %	

Il s'agit d'un syndrome obstructif modifié par l'aleudrine.

Tolérance : clinique et biologique : bonne

En conclusion : bon résultat clinique

x

x x

BRONCHITES CHRONIQUES "EN POUSSÉE
D'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE SANS C.P.C."

1ère série

Obs. 23

BRE... 57 ans

Bronchopneumopathie chronique avec dyspnée asthmatiforme évoluant depuis une trentaine d'années. Depuis 2 ans, dyspnée d'effort marquée. Hospitalisé pour poussée de surinfection hivernale.

A l'examen on trouve : une cyanose, une dyspnée de repos, une expectoration muco-purulente 50 cc, des râles diffus. Pas de signes d'IVD.

La radio pulmonaire montre une accentuation diffuse de la trame broncho-vasculaire sans foyer parenchymateux.

<u>Traitement par 3612 S</u> :	6 A/j en perfusion pendant 2 jours
	4 A/j " " 6 "
	4 A/j en IM " 10 jours
	13 jours

Résultats :

. Clinique : régression de la dyspnée de repos, de la cyanose
expectoration très augmentée (50 cc → 150 cc).

. Paraclinique :

EFR Tiffeneau 64 % → 72 %

VR/CT 45 % → 46 %

Test au 3612 S : bronchospasme franchement réversible

Gaz du sang : PaCO_2 38 → 39 mm Hg

Tolérance :

. Clinique : - en perfusion on note quelques céphalées, des nausées importantes et répétées, un vomissement. Des vomissements sont notés 4 jours après l'arrêt du traitement.

- en IM : céphalées, persistance des vomissements

. Biologique : RAS

En conclusion : excellent résultat

lère série

Obs. 24

ROU... 65 ans

Bronchiteux chronique depuis 30 ans, aggravation nette depuis 5 ans. Hospitalisé pour poussée de surinfection qui a entraîné un tableau d'insuffisance respiratoire avec cyanose, dyspnée de repos (2 oreillers), expectoration purulente, toux. A l'examen, on trouve de nombreux râles bronchiques, pas de signes d'IVD.

La radio pulmonaire montre une accentuation de la trame broncho-vasculaire sans foyer parenchymateux.

Terrain : diabète équilibré par sulfamides hypoglycémiants

Traitement 3612 S : 4 A/j en IM pendant 28 jours

Résultats :

- . Clinique : - disparition de la dyspnée et de la toux
- expectoration facilitée

- . Paraclinique :

EFR Tiffeneau 53 % → 51 %

Test 3612 S : négatif

Gaz du sang : PCO_2 40 → 44 mm Hg

Tolérance : clinique et biologique excellente

En conclusion : bon résultat clinique

x

x x

1ère série

Obs. 25

BRE... 63 ans

Bronchiteux chronique présentant une aggravation de la dyspnée, de l'expectoration, de la toux entraînant l'hospitalisation en avril 1968.

Nouvelle poussée d'insuffisance respiratoire entraînant une seconde hospitalisation en décembre 1968.

A l'examen on trouve : une cyanose, une dyspnée de repos, 1 toux rebelle, une expectoration mucopurulente, de nombreux râles bronchiques. Pas de signes d'IVD.

La radio pulmonaire montre une surcharge hilare.

Traitement : les 5 premiers jours, le malade est mis sous Bird, après

" par 3612 S : 4 A/j en IM pendant 25 jours

1 A en IV au moment des paroxysmes dyspnéiques
(9 fois)

Résultats :

- . Clinique : - amélioration notable - régression totale de la dyspnée de repos, expectoration facilitée
- en IV : très efficace sur les paroxysmes dyspnéiques.
- . Paraclinique :

EFR :	<u>mai 68</u>	<u>déc. 68</u>
Tiffeneau	35 %	30 %
VEMS	0,800 l	0,600 l

Donc on constate une aggravation par rapport au mois de Mai 68 (l'examen spirométrique d'entrée n'a pas pu être pratiqué en raison de la gravité du tableau clinique).

Gaz du sang : PCO_2 49 → 45 mm Hg

Tolérance : clinique et biologique, bonne

En conclusion : résultat moyen.

x

x x

1ère série

Obs. 26

WUN... 58 ans

Bronchiteux chronique présentant des poussées de surinfection hivernales. Depuis 4 ans, apparition progressive d'une dyspnée d'effort, d'une expectoration matinale plus importante au moment des poussées.

Hospitalisé pour hémoptysie, une dyspnée de repos modérée, très importante à l'effort (15 m de marche en terrain plat), une toux, une expectoration mucopurulente : 150 ml/jour. Pas de signes d'IVD. A l'auscultation on trouve des râles bronchiques diffus.

La radio du thorax montre une image subnormale et un gros tronc de l'artère pulmonaire.

<u>Traitement par 3612 S</u> :	6 A/j en perfusion pendant	2 jours
	4 A/j	" " 5 jours
	4 A en IM	<u>4 jours</u>
		11 jours

Résultats :

- . Clinique : - régression de la dyspnée de repos, amélioration nette
- expectoration facilitée, augmentée de volume 300 cc/j
- diminution des râles bronchiques
- poussée d'IVD le 12e jour, arrêt du 3612 S

. Paraclinique :

EFR	VEMS	0,560 l → 0,600 l
	Tiffeneau	28 % → 31 %
Gaz du sang : PCO ₂		43 → 37 mm Hg

Tolérance :

- . Clinique : - à la dose de 6 A en perfusion : céphalées, nausées
- " " de 4 A " : troubles neuro-
psychiques à type d'irritation, tremblement,
myoclonie.

Le malade demande l'arrêt des perfusions.

Obs.26 (suite)

- à la dose de 4 A en IM, le malade présente une poussée d'insuffisance respiratoire avec IVD et il est mis sous corticothérapie.

. Biologique : RAS

En conclusion : résultat nul.

x

x x

2ème série

Obs. 27

SOU... 73 ans

Insuffisant respiratoire entré dans le service pour crises dyspnéiques post-prandiales.

A l'examen on trouve des râles bronchiques discrets. Pas de signes d'IVD.

La radio du thorax montre une opacité du sommet G

Antécédents : En 1949, gastrectomie pour ulcère gastrique perforé
En 1967, tuberculose pulmonaire du sommet G traitée
actuellement: BK ⊖.

Traitement par 3612 S : 2 A en IM/j pendant 1 semaine
3 A en " " 1 semaine
4 A en " " 2 semaines
1 mois
1 A en IV le soir si besoin

Résultats :

- . Clinique : nette amélioration : régression de la dyspnée
- . Paraclinique : VEMS 1,180 l → 1,270 l
Tiffeneau 50 % → 60 %

Tolérance :

- . Clinique : RAS
- . Biologique : éosinophilie transitoire

En conclusion : bon résultat

X
X X

2ème série

Obs.23

SPE... 65 ans

Malade hospitalisé pour une aggravation récente d'une bronchopathie dyspnéisante chez un grand fumeur.

A l'examen on trouve : un hippocratisme digital, une importante dyspnée de repos, expectoration abondante, des râles bronchiques dissiminés, pas de signes d'IVD.

Radio pulmonaire : image subnormale.

Antécédents : en 1963, hospitalisé pour un ulcère gastrique
en 1967, thyroïdectomie pour adénome toxique

Traitement par 3612 S : 2 A/j en IM pendant 14 jours

Résultats :

. Clinique : régression de la dyspnée et des râles

<u>Paraclinique</u> :		<u>1er ex.</u>	<u>2e ex : test 3612S</u>
EFR	VEMS	1,730 l	1,650 → 1,750 l
	Tiffeneau	48 %	43 % → 46 %

Test au 3612 S négatif

Gaz du sang : PCO_2 34 → 41 mm Hg

Tolérance :

. Clinique et biologique, bonne

En conclusion : bon résultat clinique

x

x x

1ère série

Obs.29

ROB... 51 ans

Bronchiteux chronique ayant déjà été hospitalisé (en 1966-67 et 68) pour poussées de surinfection. A son entrée, le malade présente une importante dyspnée de decubitus (2 oreillers), des râles bronchiques diffus à prédominance expiratoire. L'image radiologique pulmonaire est normale. En outre, on note une mélanodermie qui pose le problème d'une insuffisance surrénale et d'une anémie hypochrome ferriprive.

Traitement par 3612 S : 4 A/j en IM pendant 12 jours

Résultats :

- . Clinique : amélioration de la dyspnée
- . Paraclinique

EFR	<u>1er ex.</u>	<u>2e ex.</u>	<u>aleudrine</u>
VEMS	0,500 l	0,640 l	0,840 l
Tiffeneau	27,5 %	32 %	45 %

syndrome obstructif sévère.

Gaz du sang : PCO_2 35 → 53 mm Hg

Tolérance :

- . Clinique et biologique : bonne

En conclusion : résultat moyen

x

x x

- 61 -

BRONCHITES CHRONIQUES "EN POUSSEE
D'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGUE TYPE I.V.D."

1ère série

CHA... 69 ans

Poussée de surinfection bronchique entraînant le déséquilibre respiratoire d'un bronchiteux chronique.

Hospitalisé dans un tableau d'hypoventilation alvéolaire sévère avec PaO_2 à 30 mm Hg et PCO_2 à 60 mm Hg. Traité d'abord par l'appareil de Bird, corticoïdes, carena ; puis relais par 3612 S.

Présence d'un coeur pulmonaire chronique.

Antécédents : tuberculose en 1922 ; actuellement: BK ⊖

Traitement par 3612 S : 4 A/j en IM pendant 4 semaines

En IV isolées lors des paroxysmes vespéraux

Résultats

- . Clinique : nette régression de la dyspnée de repos
expectoration facilitée
en IV isolée, effet favorable sur le paroxysme
dyspnéique (action comparable au carena IV)

- . Paraclinique :

		<u>1er ex.</u>	<u>2e ex.</u>
EFR	VEMS	0,510 l	→ 0,660 l
	Tiffeneau	30 %	→ 31 %
Gaz du sang : PCO_2		46 → 50 mm Hg	
E.C.G. : signes HVD.			

Tolérance : clinique et biologique bonne

En conclusion : bon résultat clinique

x
x x

lère série

Obs. 31

SEU... 59 ans

Insuffisance respiratoire chez un obèse (108 kg) avec des troubles de la vigilance et coeur pulmonaire chronique.

Syndrome de Pickwick discutable du fait de l'existence d'un syndrome obstructif net.

Entré dans le service pour poussée d'insuffisance respiratoire ; l'examen clinique trouve un malade cyanosé, somnolent, dyspnéique, toux ramenant une expectoration muco-purulente, des râles bronchiques discrets, une défaillance ventriculaire D, avec hépatomégalie, reflux hépato-jugulaire, galop D, oedème des membres inférieurs. En outre : diabète équilibré par Glucidoral.

Allergie au Keflin.

Traitement par 3612 S : 4 A/j en IM pendant 18 jours

On associe : Solnicol, caféine, glucidoral, 3 saignées, diurétiques régime amaigrissant sans sel .

Résultats :

- . Clinique : - régression de la cyanose, de la dyspnée
 - régression de l'IVD après les 3 saignées, régime désodé, diurétiques, amaigrissement 108 à 93 kg.
 - diminution de la somnolence.

- . Paraclinique :

EFR : syndrome obstructif fixé

Gaz du sang : PCO_2 55 → 47 mm Hg

PaO_2 35 → 40 mm Hg

amélioration notable de l'hypoventilation

Tolérance : clinique et biologique, bonne

En conclusion : résultat moyen

x

x x

lère série

Obs. 32

LUT ... 52 ans

Bronchiteux chronique hospitalisé pour poussée d'insuffisance respiratoire aigue.

A l'examen on trouve une cyanose, importante dyspnée de repos, toux incessante, expectoration mucopurulente abondante, (300 cc), des râles bronchiques et des signes d'IVD.

Le malade est traité d'abord par Bird, O₂, corticoides, carena.

Le traitement par 3612 S comme relais de la réanimation respiratoire

4 A/j en IM pendant 15 jours

1 A en IV en cas de dyspnée

associé aux antibiotiques, diurétiques, régime sans sel.

Résultats

. Clinique : régression de la dyspnée et des signes d'IVD
l'expectoration reste abondante

. Paraclinique

			<u>alexadrine</u>	
EPR	VEMS	0,540 →	0,600 l	0,480 l
	Tiffeneau	22 % →	28 %	18 %

Tolérance clinique et biologique, bonne

En conclusion : bon résultat clinique

x

x

x

1ère série

(bs. 33

MES... 60 ans

Bronchiteux chronique depuis de nombreuses années, présentant une 1ère poussée d'insuffisance respiratoire aigue il y a 6 ans.

Hospitalisé pour un épisode d'insuffisance respiratoire aigue : malade cyanosé, dyspnéique au repos, présentant des signes d'IVD. La radio pulmonaire montre une cardiomégalie et une surcharge vasculaire pulmonaire.

Dans un premier temps, il y a eu une assistance respiratoire par le Bird, O₂, antibiotiques, carena, caféine.

Traitement par 3612 S au bout du 4e jour :

2 A/j en IV pendant 28 jours

1 A supplémentaire en cas de dyspnée

association au bout de 15 jours de Lasilix, cétilanide, régime sans sel.

Résultats

- . Clinique : - amélioration de la dyspnée, disparition de la cyanose,
 - régression temporaire de l'IVD, puis nouvelle poussée d'IVD résistante au traitement, entraînant le décès du malade au bout d'un mois.

- . Paraclinique

EFR : inchangées

Test au 3612 S, négatif

Gaz du sang PCO₂ 57 → 58 mm Hg

Tolérance : clinique et biologique bonne

En conclusion : résultat nul

x

x x

2ème série

Obs. 34

DUC... 59 ans

Poussée d'insuffisance respiratoire aiguë chez un bronchiteux chronique. A l'entrée dans le service le malade est cyanosé, très dyspnéique, toux ramenant une expectoration mucopurulente de 50 cc. A l'examen on trouve des râles bronchiques diffus, des signes d'IVD.

Antécédents : Bronchite chronique depuis 1930

1ère atteinte tuberculeuse en 1964, actuellement BK ⊖.

Traité d'abord en réanimation par Bird, O₂, Carena, caféine

Traitement d'entretien par le 3612 S

Une 1ère série de 3 A/j en IV pendant 3 semaines

2ème série de 2 A/j en IV " 2 semaines

5 semaines

Résultats

- . Clinique : amélioration nette, régression de la dyspnée
facilitation et augmentation du volume de l'expectoration (200 cc).

- . Paraclinique :

EFR n'ont pas pu être vérifiées en raison de l'asthénie
liée à l'hépatite virale

Gaz du sang : PCO₂ 74 → 55 mm Hg

PaO₂ 68 → 45 mm Hg

Tolérance : clinique et biologique bonne

A signaler la survenue d'une hépatite virale au cours
du traitement - simple coïncidence, liée aux médica-
tions antérieures qui comportaient des I.V.

En conclusion : résultat moyen

x

x x

lère série

Obs.35

BIE... 59 ans

Bronchiteux chronique hospitalisé pour un épisode d'insuffisance respiratoire. Antécédents de broncho-pneumopathies aiguës, depuis 2 ans, poussées de surinfection avec toux, expectoration purulente, dyspnée.

A l'examen d'entrée on trouve une importante dyspnée de repos, toux, expectoration mucopurulente (50 cc), des râles diffus aux bases, des signes d'IVD (hépatomégalie, reflux hépatojugulaire, galop D, oedèmes discrets des membres inférieurs, oligurie).

La radio thoracique montre une augmentation de la trame broncho-vasculaire et une attraction du diaphragme Dt.

Traitement par 3612 S : 4 A/j en IM, puis 6 A/j en IM pendant 4 semaines. Antibiotiques associés.

Résultats

Amélioration clinique : diminution de la dyspnée
persistance de quelques râles
régression des signes d'IVD

Paraclinique :

EFR	VEMS	0,740 l	→	0,580 l
	Tiffeneau	35 %	→	37,6 %
Gaz du sang :	PCO ₂	51	→	56 mm Hg
	PaO ₂	58	→	50 mm Hg

Tolérance : clinique et biologique: bonne

En conclusion : résultat moyen

x
x x

2ème série

Obs.36

LEJ... 56 ans

Bronchite chronique obstructive en poussée d'insuffisance respiratoire aiguë.

L'examen d'entrée montre chez ce malade cyanosé, une importante dyspnée de repos s'accroissant à l'effort, une expectoration verdâtre abondante, des râles bronchiques diffus, des signes d'IVD. A l'ECG on trouve des signes Dt.

Dans les antécédents, on note une tuberculose pulmonaire en 45-50. Exagération récente de la dyspnée, de l'expectoration avec altération marquée de l'état général. Les cultures étant BK ⊕ le malade a été remis au traitement antituberculeux.

La radio pulmonaire montre une opacité rétractée dans le champ gauche et des nodules denses du sommet Dt.

Après une réanimation par O₂, carena, antibiotiques, le malade reçoit :

le traitement par 3612 S : 2 A/j en IM pendant 8 jours
3 A/j en IM pendant 8 jours
16 jours

Résultats

- . Cliniques : amélioration notable de la dyspnée
facilitation de l'expectoration
régression partielle des râles bronchiques
- . Paraclinique : compliance dynamique 66 ml/cm H₂O
résistances totales intrathoraciques : 14,9 cm H₂O/l/s
donc: troubles profonds de la dynamique ventilatoire :
 - . abaissement de la compliance dynamique
 - . élévation considérable des résistances et du travail dynamique

Tolérance : clinique et biologique bonne

En conclusion : bon résultat clinique

X

X X

INSUFFISANCES RESPIRATOIRES MIXTES

1. Séquelles de tuberculose
2. Séquelles de chirurgie
3. Silico-tuberculose

lère série

SEQUELLES DE TUBERCULOSE

Obs. 37

DUB... 50 ans

Hospitalisé pour poussée de surinfection bronchique chez un ancien tuberculeux.

L'examen clinique met en évidence une importante dyspnée de repos, une toux tenace, une abondante expectoration mucopurulente, des râles bronchiques diffus, fièvre à 38°, pas de signes d'I.V.D. A noter également des crises dyspnéiques asthmatiformes vespérales.

Antécédents : tuberculose pulmonaire en 1947 traitée par des séjours répétés en sanatorium jusqu'en 1953. Rechute de tuberculose bacillifère en 1968. Depuis, poussées de bronchite chronique.

Traitements antérieurs : antibiotiques antituberculeux répétés, récemment antibiotiques non spécifiques. Carena lors des crises dyspnéiques.

Traitement par 3612 S : 4 A/j en IM pendant 20 jours

1 A en IV isolée au moment des crises dyspnéiques

Résultats

- . Clinique : - amélioration importante de la dyspnée ; action bénéfique des injections IV lors des crises nocturnes.
 - espacement des crises dyspnéiques asthmatiformes
 - la toux a rétrocedé, persistance de l'expectoration.

. Paracliniques :

				<u>test 3612S en IV</u>
EFR	Tiffeneau	49 %	→ 46 %	→ 54 %
Le test au 3612 S est positif				
Gaz du sang : PaO ₂		59	→ 65 mm Hg	
PCO ₂		32	→ 39 mm Hg	

Tolérance :

- . Clinique : à signaler une phlébite (coïncidence chez un sujet couché)

Obs.37 (suite)

- . un épisode fébrile à 40° (hémocultures négatives,
pas de foyer précis) probablement un épisode grippal.
- . Biologique : les transaminases SGOT 140) correspondent à
SGPT 70 (1'épisode grippal

Pas de subictère

A l'ECG, pas de signes en faveur d'une embolie pulmonaire,
ni d'un infarctus du myocarde.

En conclusion : bon résultat clinique

x

x x

lère série

Obs.33

BAI... 46 ans

Ancien tuberculeux présentant une insuffisance respiratoire mixte à prédominance restrictive. Hospitalisé pour aggravation du tableau clinique.

A l'examen on trouve une intense dyspnée de repos, toux, expectoration mucopurulente depuis 6 mois, discret hippocratisme digital, râles dans les deux champs pulmonaires.

La radio du thorax montre des zones de destruction parenchymateuse à type de cavernes bilatérales et des infiltrats.

Antécédents : Tuberculose pulmonaire traitée par pneumothorax en 1947, rechute de tuberculose.

Ulcère duodénal traité médicalement en 1955.

Important amaigrissement récent.

Traitement antérieur : antituberculeux, suppositoires de Théophylline, arrêtés.

Traitement par 3612 S : 4 A/j en IM pendant 28 jours.

Résultats :

- . Clinique : - nette régression de la dyspnée
- expectoration très facilitée

- . Paraclinique :

EFR : inchangées

Gaz du sang : PCO_2 36 → 42 mm Hg

Tolérance :

- . Clinique : quelques céphalées
- . Biologique : RAS

En conclusion : bon résultat clinique

x

x x

1ère série

Obs. 39

Madame HER... 44 ans

Hospitalisée pour rechute actuelle de tuberculose pulmonaire.

La malade présente depuis plus d'un an des signes de surinfection bronchique avec toux, expectoration, dyspnée de repos s'accroissant à l'effort. A l'examen on trouve que le murmure vésiculaire est diminué à Droite.

La radio thoracique montre une opacité non homogène de tout l'hémithorax D avec des cavernes, comblement du cul de sac costo-diaphragmatique;

Antécédents : tuberculose pulmonaire en 1946 et 1954, rechute actuelle. Pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse → fibrothorax.

<u>Traitement par 3612 S</u> : 4 A/j en perfusion pendant	5 jours
4 A/j en IM	<u>20 jours</u>
	25 jours

traitement antituberculeux associé.

Résultats :

. Clinique : - amélioration de la dyspnée

. Paraclinique :

EFR : syndrome obstructif modéré avec amputation volumétrique considérable 70 % - inchangé après le traitement.

Gaz du sang : PCO_2 47 → 50 mm Hg

Tolérance :

. Clinique : - en perfusion : à noter des vertiges et quelques vomissements.

. sensation de striction thoracique passagère.

. tachycardie sinusale à 120, d'interprétation complexe du fait de l'insuffisance respiratoire du fibrothorax avec dextrocardie, neurotonie.)

- en IM : bien supporté

. Biologique : parfaite

En conclusion : résultat moyen.

2ème sérieObs. 40PAS... 64 ans

Bronchorrhée chronique chez un ancien tuberculeux.

Hospitalisé pour recrudescence hivernale des signes de surinfection bronchique : intense dyspnée continue (2 oreillers), expectoration purulente, toux matinale. On trouve à l'auscultation pulmonaire des râles bronchiques à G et un souffle caverneux à D.

Le foie est légèrement augmenté de volume, pas de signes d'IVD.

La radio thoracique montre des lésions fibrocristacées des hémichamps supérieurs des deux poumons.

Antécédents : découverte en 1961 d'une tuberculose pulmonaire bilatérale, traitement mal suivi, rechute en 1967.

Terrain : éthylique

Traitement par 3612 S : 6 A/j en perfusion pendant 14 jours

6 comprimés/j

" les 18 jours suivants

32 jours

antibiotiques non spécifiques associés.

Résultats :

- . Clinique : - amélioration nette : disparition de la dyspnée continue
- expectoration muqueuse est facilitée (100 cc)
- persistance de la toux et de quelques râles bronchiques.

. <u>Paracliniques</u> :	<u>1er ex.</u>	<u>aleudrine</u>	<u>2e examen</u>
EFR : VEMS	1,260 l	→ 1,320 l	1,440 l
Tiffeneau	49 %	→ 48 %	53 %
Test au 3612 S en IV, négatif.			
Gaz du sang : PCO ₂	36	→ 38 mm Hg	
PaO ₂	68	→ 76 mm Hg	

Tolérance :

- . Clinique : - en perfusion : quelques céphalées
- voie orale : excellente tolérance.
- . Paraclinique : eosinophilie passagère (1 à 6)
- tests de floculation altérés (en rapport avec le terrain éthylique).

En conclusion : excellent résultat

SEQUELLES DE CHIRURGIE

lère série

Obs. 41

DOU... 54 ans

Bronchopathie chronique chez un ancien tuberculeux hospitalisé pour poussée de surinfection avec : dyspnée de repos modérée s'accroissant à l'effort, toux matinale, expectoration muco-purulente.

L'examen met en évidence des râles ronflants et des sibilants diffus. Pas de signes d'IVD.

La radio pulmonaire montre une opacité du sommet G et les séquelles de la thoracoplastie D.

Antécédents : tuberculose bacillifère en 1947, extrapleurale G en 1949, thoracoplastie D en 1964. Pas d'évolution actuelle BK ⊖

Traitements antérieurs : théophylline + antibiotiques

Traitement par 3612 S : 6 A/j en perfusion pendant 2 jours

4 A/j " " " 5 jours

4 A/j en IM 9 jours

16 jours

Résultats

- . nette amélioration clinique : régression de la dyspnée
expectoration facilitée
- . paracliniques : EFR inchangées
insuffisance respiratoire mixte à prédominance restrictive

Gaz du sang : PCO_2 43 → 39 mm Hg

Tolérance

- . Clinique : pendant la perfusion, on signale un décalage thermique à 37°8, quelques céphalées
- . Biologique : parfaite

En conclusion : résultat moyen

x

x x

2e série

Obs. 42

LEB... 60 ans

Poussée d'insuffisance respiratoire au décours d'une grippe chez un bronchiteux chronique ancien tuberculeux.

L'examen d'entrée objective une dyspnée de repos, toux, expectoration mucopurulente, des râles bronchiques intenses dissimulés dans les deux champs pulmonaires. Pas de signes d'IVD.

La radio pulmonaire ne montre pas de foyer récent.

Antécédents : tuberculose pulmonaire en 1948

rechute de 1958 à 1961

a subi une lobectomie supérieure Dte et une thoracoplastie. Actuellement BK ⊖

Traitement par 3612 S : 2 A/j en IM pendant 6 jours

3 A/j en IM " 11 "
17 jours

Résultats :

- . Clinique : - disparition de la dyspnée
- facilitation de l'expectoration
- diminution des râles bronchiques

- . Paraclinique :

EFR - inchangées

test 3612 S en IV : négatif, de même que le test à l'aleudrine

Tolérance : chimique et biologique parfaite

En conclusion : bon résultat clinique

x

x x

2ème série

Obs. 43

RID...57 ans

Ancien tuberculeux, insuffisant respiratoire chronique hospitalisé pour poussée hivernale de bronchite chronique.

A l'examen d'entrée on trouve une dyspnée de repos, toux matinale, expectoration purulente, des râles dissiminés dans les deux champs pulmonaires, fébricule à 38°2. Pas de signes d'IVD.

La radio du thorax montre les séquelles de la thoracoplastie G. Le lipiodol bronchique met en évidence une broniectasie étendue de la totalité du poumon G à forme cylindrique et sacciforme. La scintigraphie pulmonaire objective une absence de fixation du côté G.

Antécédents : en 1949 : tuberculose du sommet G, thoracoplastie G sans lobectomie en 1955. Actuellement BK (-)

En 1963 : hospitalisé pour syndrome de suppuration bronchique avec hémoptysie.

Traitement par 3612 S : 6 A/j en perfusion pendant 18 jours

4 comprimés/jour

3 jours

21 jours

antibiotiques non spécifiques.

Résultats :

- . amélioration clinique : disparition de la dyspnée, l'expectoration est facilitée (120 cc/j), disparition des râles
- . paraclinique : EFR : inchangées objectivant un syndrome obstructif et restrictif sous broncho-spasme surajouté.

Tolérance : clinique et biologique parfaite

En conclusion : bon résultat clinique

X

X X

SILICO-TUBERCULOSE

2ème série

Obs. 44

LOG...74 ans

Poussée d'insuffisance respiratoire chez un malade qui présente une silico-tuberculose.

A l'examen d'entrée, le malade se plaint d'une importante dyspnée de repos, une expectoration peu abondante, une petite toux. A l'auscultation : signes d'encombrement bronchique. Pas de signes d'IVD. La radio pulmonaire montre des opacités hilaires et des macro-nodules dissiminés dans les deux champs.

Antécédents : silicose connue depuis 1955

En 1967, découverte d'une tuberculose pulmonaire, encore sous traitement spécifique: BK ⊖

Insuffisance cardiaque traitée par : digitaline, diurétiques.

Traitement par 3612 S : 2 A/j en IM pendant 15 jours.

Résultats :

- . Clinique : régression partielle de la dyspnée
- . Paraclinique : EFR inchangées
test au 3612 S négatif

Tolérance : clinique et biologique parfaite

En conclusion : résultat moyen

x

x x

DILATATION DES BRONCHES

lère série

Obs. 45

Madame BEL...34 ans

Broncho-pneumopathie chronique, hospitalisée pour poussées de sur-infection avec : fièvre, bronchorrhée abondante, dyspnée d'effort, altération de l'état général. A l'auscultation pulmonaire : quelques râles dissiminés. Pas de signes d'IVD.

La radio pulmonaire montre : une rétraction de l'hémithorax G avec image aréolaire du lobe inférieur G et du lobe moyen D. qui évoquent une dilatation des bronches, confirmé par la bronchographie.

<u>Traitement par 3612 S</u> :	4 A/j en perfusion pendant	2 jours
	4 A/j en IM	<u>15 jours</u>
		17 jours
	antibiotiques associés	

Résultats :

- . Clinique : nette amélioration de la dyspnée
expectoration facilitée
- . Paraclinique : EFR : inchangées - amputation volumétrique de
30 %. Syndrome obstructif modéré fixé.

Tolérance :

- . Clinique : en perfusion : céphalées frontales, palpitations,
vomissements
en voie I.M. : aucun incident
- . Biologique : parfaite

En conclusion : bon résultat clinique, ce qui a permis de préparer efficacement la malade pour une pneumectomie G décidée devant l'importance des lésions bronchiques, malgré l'existence de lésions centro-latérales (mais limitées).

x

x x

2ème série

Obs. 46

DEJ...34 ans

Toux et expectoration purulente depuis plus d'un an, hospitalisé pour recrudescence de ces signes.

L'examen d'entrée montre une importante dyspnée d'effort, toux, une expectoration muco-purulente (30 cc/j), des râles bronchiques diffus.

La radio pulmonaire confirmée par le lipidol bronchique montre une dilatation des bronches de la pyramide basale droite.

Antécédents : bronchopathie en 1955, hémophysie il y a 4 mois

Traitement par 3612 S : 2 A/j en IM pendant 4 semaines
+ antibiotiques

Résultats :

. Clinique : régression complète de la dyspnée
l'expectoration persiste inchangée

. <u>Paraclinique</u> :	<u>aleudrine</u>	<u>test 3612S</u>
.EFR : VEMS	1,350 → 1,480 l	1,430 l
Tiffeneau	46 % → 47,5 %	49,5 % → 51 %
. <u>Gaz du sang</u> : PCO ₂	42 → 43 mm Hg	
	PaO ₂	64 → 72 mm Hg

Tolérance : clinique et biologique parfaite

En conclusion : bon résultat clinique, qui a permis une bonne préparation préopératoire de cette dilatation des bronches ayant une indication opératoire : lobectomie inférieure droite.

x

x x

4ème CHAPITRE

=====

INTERPRETATION DES RESULTATS OBTENUS

1) TOLERANCE

Le FENSPIRIDE a été toléré de manière satisfaisante dans la majorité des cas. En effet, dans 36 cas aucun signe fonctionnel n'a été relevé.

a) La tolérance nerveuse : a été bonne

Sur les 46 sujets aucun trouble de la vigilance n'a été remarqué.

Par contre, il faut noter des céphalées (dans 4 cas : obs. 7-38-40-45) des bourdonnements d'oreilles (dans 2 cas : obs. 15, 16) et une sensation vertigineuse (dans 2 cas : obs. 24-39). Dans tous les cas, ces troubles ont été transitoires et sont apparus le plus souvent lors de l'administration IV de doses au moins égales à 40 mg.

b) Sur la T.A. et sur le pouls, aucune action significative n'a été décelée, sauf dans un cas (obs. n°39) où on a constaté une tachycardie sinusale, le rôle du produit ne peut être affirmé.

c) La tolérance digestive a été bonne dans 43 des cas. Dans 3 cas (obs. 8-26-45) on a noté des nausées avec 2 fois des vomissements.

Dans un cas (obs. 8) les vomissements ont persisté longtemps après l'arrêt du FENSPIRIDE. Aucune cause organique n'a été mise en évidence. Il nous semble que le produit ne peut pas être responsable.

Dans l'observation n°45, les troubles digestifs apparus lors de l'administration en perfusion IV ont disparu lors de l'administration IM.

Dans 3 cas, une expectoration très abondante peut constituer un éventuel facteur nauséeux.

A part ces incidents mineurs, le FENSPIRIDE a été très bien toléré. Nous n'avons jamais dû interrompre la thérapeutique pour intolérance.

Un certain nombre de nos malades représentaient un terrain qui aurait pu laisser craindre une tolérance médicamenteuse difficile.

Nous avons en effet, traité :

- 2 sujets diabétiques (obs.24-31)
 - 5 sujets allergiques, dont un présente une allergie au Keflin (Obs.2-3-5-6-31)
 - 3 sujets gastrectomisés (obs.12-17-27)
 - 1 cas d'ulcère gastrique traité médicalement (obs.38)
 - 1 cas d'artérite du membre inférieur gauche (obs.18)
- qui ont parfaitement bien toléré le produit.

2) TOXICITE

Nous avons cherché une toxicité éventuelle du composé par l'étude des examens complémentaires pratiqués avant et après traitement.

a) La N.F.S. n'est pas modifiée dans 44 cas

Dans deux cas (obs.27-40) a été remarquée une éosinophilie transitoire peu importante.

La V.S. n'est pas modifiée de façon significative

b) Pas de modification de l'urée, glycémie et l'examen des urines dans les 46 cas.

c) Les transaminases ne sont pas modifiées dans 44 cas. Dans un cas (obs.46) on remarque un pic passager inexpliqué des transaminases à 250 unités au 3e jour). Dans l'autre cas (obs.14)

la survenue d'une hépatite virale d'inoculation liée à des thérapeutiques antérieures - transfusion - est une simple coïncidence. D'ailleurs la gravité de l'insuffisance respiratoire a justifié la poursuite du traitement par le FENSPIRIDE qui n'a pas changé l'évolution favorable de l'hépatite virale.

d) Aucun accident allergique à signaler

En conclusion, nous pouvons affirmer que le FENSPIRIDE a été bien toléré dans la grande majorité des cas. Il n'a donné lieu à aucune action toxique sur la hématopoïèse, les fonctions hépatiques et rénales.

3) RESULTATS THERAPEUTIQUES

a) Résultats globaux

Les résultats de l'activité thérapeutique ont été classés en quatre rubriques :

- Résultats excellents : nous avons retenu comme tels les cas où on note une nette amélioration des signes cliniques (régression de la dyspnée, des signes d'auscultation, disparition des crises dyspnéiques) et une amélioration des signes biologiques, en particulier des épreuves fonctionnelles respiratoires.

Dans 4 cas nous avons obtenu d'excellents résultats :

- 2 cas d'asthme (obs.3-9)
- 1 bronchite chronique obstructive (obs.23)
- 1 insuffisance respiratoire à prédominance restrictive (obs.40)

- Résultats bons : ils correspondent à une nette amélioration clinique (régression ou disparition de la dyspnée et des signes d'auscultation) tandis que les épreuves fonctionnelles respiratoires sont soit inchangées, soit ininterprétables, soit améliorées. Nous avons constaté 26 bons résultats.

- Résultats moyens : sont considérés comme tels les 10 cas où on remarque une régression moins complète des signes cliniques (notamment de la dyspnée de repos et d'effort) et par le fait que les épreuves fonctionnelles restent inchangées, voire même moins bonnes.

- Résultats nuls : dans 6 cas l'administration du FENSPIRIDE est restée sans résultat quelle que soit la dose. Dans un cas on a noté une aggravation nette avec coeur pulmonaire chronique.

En résumé :

Excellents résultats	4 cas	8,6 %
Bons résultats	26 cas	56,4 %
Moyens résultats	10 cas	21,7 %
Nuls	6 cas	13,3 %

b) Résultats thérapeutiques sur l'évolution des signes cliniques

Nous avons suivi en particulier l'évolution de la dyspnée pour apprécier l'activité clinique du FENSPIRIDE. Dans 35 cas nous avons constaté une régression complète ou bien une amélioration nette de la dyspnée de repos et d'effort. Ce qui a apporté aux malades un confort incontestable, même si cette amélioration clinique n'a pas été accompagnée d'une modification des épreuves spirométriques.

Nous avons remarqué que le FENSPIRIDE a facilité l'expectoration en la rendant plus fluide dans les deux cas de DDB et chez une dizaine de bronchitiques chroniques. Au cours de 6 observations (8-23-26-34-35-40) l'expectoration a doublé (voire triplé) de volume.

Nous avons constaté l'efficacité du FENSPIRIDE administré en IV isolées au moment des accès paroxystiques d'asthme dans 3 cas (obs.1-8-25 surtout). Dans 5 cas (obs.1-3-5-6-37) le nombre de crises d'asthme a nettement diminué.

c) Résultats des contrôles fonctionnels

Dans 34 cas, des épreuves fonctionnelles respiratoires ont été pratiquées avant et après le traitement. En comparant les résultats nous avons constaté :

- 11 améliorations
- 19 épreuves inchangées
- 4 aggravations.

Un test de bronchodilatation au FENSPIRIDE par voie IV (analogue au test à l'aleudrine) a été fait chez 18 malades :

- dans 9 cas il a été positif (il a objectivé la présence d'un bronchospasme réversible)
(obs. 6-9-10-12-15-20-23-37)
- dans 9 cas il a été négatif (ce qui a témoigné la présence d'une lésion fixée qui ne réagit plus aux broncho-dilatateurs - résultat identique avec l'aleudrine).
(obs. 1-8-11-24-33-42-44-46)

L'étude des gaz du sang a été effectuée avant et après traitement chez 31 malades. La comparaison des résultats permet de voir que la PCO_2 a diminué dans 10 cas :

obs. 6	PCO_2 39 → 38	mm Hg
10	44 → 39	mm Hg
11	45 → 36	mm Hg
16	35 → 33	mm Hg
19	57 → 54	mm Hg
13	35 → 34	mm Hg
26	43 → 37	mm Hg
31	55 → 47	mm Hg
34	74 → 55	mm Hg
41	43 → 39	mm Hg

A la suite de cette étude, nous pouvons dire qu'il n'y a pas une concordance stricte entre les signes cliniques et les contrôles biologiques (EFR + gaz du sang).

d) Possibilités de substitution à la corticothérapie

Au cours de notre expérimentation, 5 cas ont pu être sevrés de corticoïdes (obs.2-3-6-11-13).

Dans un cas, nous avons pu obtenir une diminution des doses (obs.13) de corticoïdes.

e) Résultats en fonction de l'affection traitée

Le FENSPIRIDE a été administré à des malades présentant des affections diverses de la sphère respiratoire, ce qui constitue un large éventail d'expérimentation.

- Nous avons suivi 16 sujets présentant de l'asthme dont la gravité du tableau clinique variait :

- . 7 observations d'asthme typique (1-2-3-4-5-6-7)
 - 1 excellent résultat
 - 5 bons résultats
 - 1 résultat moyen

donc 7 résultats positifs 100 % succès
- . 7 observations d'asthme intriqué (8-9-10-11-12-13-14)
 - 1 résultat excellent
 - 4 bons résultats
 - 2 échecs

donc 5 résultats positifs 71 % succès
- . 2 observations d'état de mal (15-16)
 - 2 échecs

0

Dans l'asthme, l'efficacité du FENSPIRIDE est variable, elle est fonction de la gravité de la maladie, insuffisante en cas d'état de mal qui nécessite une thérapeutique plus insidieuse ; son efficacité est réelle dans les asthmes typiques (100 % succès) et dans les asthmes intriqués (71 % de succès).

Dans 4 cas les corticoïdes ont pu être arrêtés.

- Les 20 cas de bronchite chronique obstructive se répartissent de la manière suivante :
 - . 6 observations de "poussée de surinfection" chez des bronchiteux chroniques (obs.17-18-19-20-21-22)
 - 6 bons résultats
 - donc 6 résultats positifs 100 % succès
 - . 7 observations de poussée d'insuffisance respiratoire sans coeur pulmonaire chronique (obs.23-24-25-26-27-28-29)
 - 1 résultat excellent
 - 3 bons résultats
 - 2 résultats moyens
 - 1 nul
 - donc 6 résultats positifs 85 % succès
 - . 7 observations de poussée d'insuffisance respiratoire aigue avec IVD (obs.30-31-32-33-34-35-36)
 - 3 bons résultats
 - 3 résultats moyens
 - 1 nul
 - donc 6 résultats positifs 85 % succès

Le FENSPIRIDE, en diminuant la dyspnée des bronchiteux chroniques, assure un confort certain de ces sujets. Son action est nette chez les insuffisants respiratoires chroniques de moyenne importance qui présentent un bronchospasme associé. Il semble être peu efficace chez les malades invétérés dont les lésions anatomiques sont irréversibles.

- Dans 8 cas d'insuffisance respiratoire mixte, nous constaté les résultats suivants :
- . Séquelles de tuberculose: 4 observations (37-38-39-40)
 - 1 résultat excellent
 - 2 résultats bons
 - 1 résultat moyen
 - donc 4 résultats positifs 100 % succès

- Séquelles de chirurgie : 3 observations (41-42-43)

2 bons résultats

1 résultat moyen

donc 3 résultats positifs

100 % succès

- 1 observation silico-tuberculose (obs.44)

1 résultat moyen

- Dans 2 observations de DDB (45-46) on remarque :

2 bons résultats

100 % succès

oOo

CONCLUSION GENERALE

Ainsi, au terme de notre expérimentation clinique du nouveau broncho-dilatateur doué de propriétés anti-inflammatoires (FENSPIRIDE) mis au point par les services de recherche des Laboratoires SERVIER, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1) Sur le plan chimique

Le produit est une molécule originale qui ne contient ni corticoïdes, ni sympathomimétiques, ni xanthine.

C'est le chlorhydrate de phenethyl 8 oxa-1 diaza-3,8 spiro-(4,5) decanone -2.

2) Sur le plan pharmacologique

- L'étude des toxicités aigüe, subchronique et chronique nous montre que celles-ci sont nulles, aux doses utilisées en clinique avec en outre, une très grande marge de sécurité.

- L'activité bronchodilatatrice expérimentale a été mise en évidence par l'étude de l'inhibition du bronchospasme provoqué par l'histamine, l'acetyl-choline, la sérotonine.

- L'activité anti-inflammatoire a été démontrée par son action sur l'oedème expérimental à la carragénine, au kaolin et à la sérotonine.

- Le FENSPIRIDE présente une action anti-anaphylactique. Il protège contre le choc anaphylactique à l'albumine bovine chez la souris.

- L'activité immunodépressive a été objectivée par l'inhibition de la transformation lymphoblastique des cultures de lymphocytes de sujets sensibilisés.

3) Enfin, l'étude clinique

de la forme injectable expérimentale, avec dans 4 cas un traitement d'entretien par voie orale, se révèle très satisfaisante.

- Le FENSPIRIDE bénéficie d'une excellente tolérance clinique dans l'ensemble :

- . la tolérance digestive est excellente.

Il a été bien supporté par des sujets dont le terrain particulier faisait craindre des incidents. En effet, il a été administré chez 3 sujets gastrectomisés, un ulcéreux gastrique, deux diabétiques.

- . la tolérance nerveuse est également satisfaisante.

Il convient de signaler que les seuls incidents ont été des bourdonnements d'oreille dans 2 cas, quelques sensations vertigineuses dans 2 cas, des céphalées dans 4 cas.

Ces inconvénients sont apparus lors de l'administration par voie veineuse chez des malades recevant des doses supérieures à 40 mg par jour.

Nous n'avons jamais dû interrompre l'expérimentation pour intolérance.

- La toxicité du FENSPIRIDE est nulle

Nous n'avons observé aucune modification hématologique, ni rénale, ni de la fonction hépatique. Aucun incident allergique, en particulier chez les asthmatiques, n'est à signaler.

Le FENSPIRIDE est doué d'une activité thérapeutique réelle.

- L'activité bronchodilatatrice a été objectivée dans 50 % des cas. En effet, 9 sujets ont présenté un test positif au FENSPIRIDE sur les 18 cas soumis aux épreuves fonctionnelles respiratoires après injection IV. d'une ampoule du produit.

- L'action anti-inflammatoire semble probable dans les cas où l'amélioration clinique n'est pas accompagnée de modifications spirométriques.

Dans l'asthme l'efficacité du produit varie en fonction de la gravité du tableau clinique : 100 % de succès en cas d'asthme typique, 71 % de succès en cas d'asthme intriqué, insuffisant dans les deux observations "d'état de mal asthmatique".

Dans les bronchites chroniques en poussée de surinfection, le produit s'est révélé efficace dans 100 % des cas. Il est moins actif lorsqu'il y a une IVD associée.

Son action a été favorable dans les observations d'insuffisance respiratoire mixte et dans les deux cas de dilatation des bronches.

La régression de la dyspnée a apporté un grand confort à tous ces malades.

Les résultats thérapeutiques du FENSPIRIDE sont d'autant meilleurs que la bronchopathie est moins ancienne et que les lésions anatomiques sont moins prononcées.

Il faut remarquer que la corticothérapie a été complètement arrêtée dans 5 cas et diminuée de dose dans un autre cas.

Au total, nous avons obtenu 8,6 % d'excellents résultats, 56,4 % de bons résultats; 21,7 % de résultats moyens. soit 86,7 % de résultats positifs.

A la suite de notre étude clinique, il apparaît que le FENSPIRIDE bénéficiant d'une bonne tolérance clinique et biologique, et possédant une activité bronchodilatatrice, doublée d'une action anti-inflammatoire mérite de retenir l'attention et de figurer parmi l'arsenal thérapeutique des affections respiratoires dyspnéisantes.

Vu le Président de Thèse :

Vu le Doyen de la Faculté :

Professeur DECROIX

Professeur CASTAIGNE

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R.MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 - J.BLAMOUTIER, J.C.MOT

Apport thérapeutique nouveau dans les affections respiratoires dyspnéisantes.

Thérapeutique Bichat, novembre 1969

2 - J.CHARPENTIER, Expert Toxicologue et Pharmacologue, Ex-Chef de Clinique de Faculté,

Rapport d'expertise pharmacologique.

3 - J.C.LE DOUAREC, J.DUHAULT et M.LAUBIE

Etude pharmacologique du chlorhydrate de phénéthyl 8 oxa 1 diaza 3,8 spiro (4,5) decanone 2 ou FENSPIRIDE.

Science Union et Associés, Groupe de recherches des Laboratoires SERVIER, Suresnes (France)

4 - G.REGNIER et R.CANEVARI (Chimie)

J.C.LE DOUAREC, M.LAUBIE et J.DUBRAULT (Pharmacologie)

Oxazolidinones 2 - Synthèse et propriétés pharmacologiques des dérivés de l'oxa 1 oxo 2 diaza 3,8 spiro (4,5) decane.

Science Union et Associés - Groupe de recherches des Laboratoires SERVIER, Suresnes (France)

5 - Julio C.CASTILLA et Edwin J.de BEER

The tracheal chain - A preparation for the study of anti-spasmodics with particular reference to bronchodilator drugs.

Publication January 11, 1947.

6 - Herbert KONZETT et Richard ROSSLER

Versuchansordnung zu Untersuchungen an der Bronchialmuskulatur.

Pharmakologischen Institut der Universität Wien, mars 40.

7 - J.C. LE DOUAREC, N. SICOT et I. FRATER

L'erythème ultra violet chez le cobaye

Rev. Française Etude clinique et biologique 1968, XIII
631-635.

8 - A. JORI et D. BERNARDI

Presence of a general irritation and inhibition of a
local inflammation

Méd. Pharmacol. expertise 1966 (500-506)

9 - Documentation 3612 S, ampoules injectables des Laboratoires
SERVIER, Département scientifique.

10 - Les Expertises cliniques du FENSPIRIDE, comprimés.

11 - Synthèse des résultats des Expertises cliniques - Laboratoires
SERVIER, département scientifique.

12 - M. BRIAND

Apport d'une molécule originale anti-inflammatoire non
cortisonique dans le traitement de l'asthme

Thèse de Doctorat en Médecine - Faculté mixte de Médecine
et de Pharmacie d'Angers.

